

| 優先権主張 | | | |
|-------|---|---|---|
| 国名 | 年 | 月 | 日 |
| 出願日 | 年 | 月 | 日 |
| 出願番号 | 第 | 号 | |
| 出願日 | 年 | 月 | 日 |
| 出願番号 | 第 | 号 | |
| 出願日 | 年 | 月 | 日 |
| 出願番号 | 第 | 号 | |



(2,000,000)

特 許 願 ()



昭和48年12月6日

特許庁長官 前 出 願 人 殿

1. 発明の名称 セゾンホウホウ
ペニシリンの製造方法
2. 発明者
住 所 ドイツ、フツヘルタール1・ヒスマルクストラッセ79
氏 名 グンター・シュミット (ほか 1名)
3. 特許出願人
住 所 ドイツ、カレーフェルクーゼン (住所なし)
名 称 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト
(氏名)
代 表 者 ヨセフ・シュツツクハウゼン
因 籍 ドイツ国
4. 代 理 人 〒107
住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号
日 本 自 転 車 会 館
氏 名 (6078) 井理士 小 田 島 平 吉
電 話 585-2256 (ほか1000番)
48-1-5591

方 式 査 査



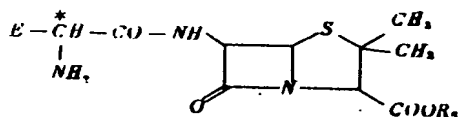
明 細 書

1. [発明の名称]

ペニシリンの製造方法

2. [特許請求の範囲]

一般式



式中、Eはフェニル基又はヒドロキシ、
アジド、低級アルキル、低級アルコ
キシ、低級アルキルチオもしくは塩
素-置換フェニル、又はアニール基であ
り、

*は不斉炭素原子であり、そして

R₁は水素 トリメチルアンモニウム又

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 49-G7692

④公開日 昭49.(1974) 8.22

②特願昭 48-135791

②出願日 昭48.(1973) 12. 6

審査請求 未請求 (全50頁)

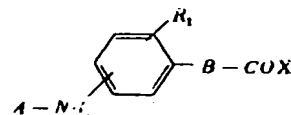
庁内整理番号

⑤日本分類

| | |
|---------|---------|
| 6411 44 | 16 E 61 |
| 6224 44 | 30 B1 |
| 6224 44 | 30 C0 |
| 7012 21 | 6 B32 |

はナトリウム原子もしくは分子である、

のアンピシリン誘導体を、-20°~+50℃の温
度において希釈剤中でそして塩基の存在下で
一般式



式中、R₁は水素、ハロゲン、低級アル
キル、ヒドロキシ、-NH-A又はニトロ
基であり、

Aは基R₂又は $R_3-\overset{O}{\parallel}C-$ 又は $R_4-\overset{O}{\parallel}C-$
であり、

(ここでR₂は水素、低級アルキル又は
アリールスルフェニル基であり、

R₃は水素、低級アルキル、ハロ-

(低級アルキル)、炭素数が11までのシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、炭素数が8までのビシクロアルキルもしくはビシクロアルケニル基、少なくとも1個の置換基を有するアリール基、又はアジドアリール、アジドアルキル、アミノ、シンナモイル、*p*-アミノフェニルもしくは複素環式基であり、

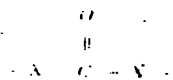
R_1 は低級アルキルアミノ、アリールアミノ又は(低級アリール)-アミノ基である)、

B は一重結合又は基- CH_2 -, $-\text{S}-\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ - であり、そして

— 3 —

ベンゾイル基の3-もしくは4-位置に

一般式



式中、 X は O 又は NH を表す、

の炭素から導かれた置換基を有する置換された $B-(\text{ベンゾイルアミノ})$ -アセトアミドベニシラン酸が合成できるということを示すで開示されており、それら特許公開公報第2,050,087号明細書に記載されている。

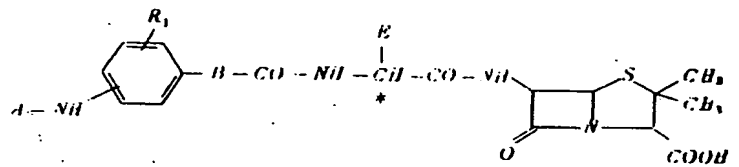
一方、ベンゾイル基のオルト、メタもしくはパラ位置のアミノ基が炭酸誘導体により置換されていないベニシリン酸誘導体は今までに開示されていない。

本発明の化合物は

以下で応用される、

の化合物と反応させることを特徴とする、

一般式



式中、 R_1 、 A 、 B 、 E 及び C^* は上記

の意味を有する、

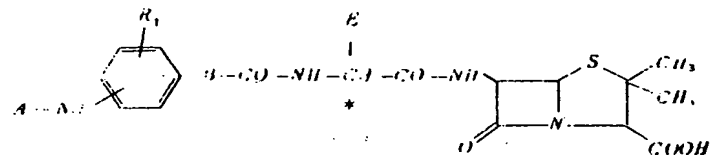
のベニシリン及びそれらの塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なベニシリン化合物、それらの製造方法、並びに人間及び動物用医薬中でのそれらの使用、特に急性及び慢性の細菌感染の処置用並びに鶏、牛乳牛及び魚用の飼料添加物及び成長促進剤としての使用に関するものである、

— 4 —

一般式



(I)

式中、 R_1 は水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、 $A-\text{NH}-$ 又はニトロ基であり、

A は本 R_1 、又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ R_2-\text{C}- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ R_3-\text{C}- \end{array}$

であり、

ここで R_2 は水素、低級アルキル又はアリールスルフェニル基であり、

R_3 は水素、低級アルキル、ハロ-

(低級アルキル)、炭素数が11まで

のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、炭素数が8までのシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、少なくとも1個の置換基を有するアリール基、又はアジドアリール、アジドアルキル、アミノ、シンナモイル、*p*-アミノフェニル又は複素環式基であり、

*R*₁ は低級アルキルアミノ、アリールアミノ又は(直鎖アリール)-アミノ基である]、

B は一重結合又は基 $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ もしくは $-CO-NH-$ 、 $-CH_2-$ であり、

E はフェニル基又はヒドロキシ、アジ

ド、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオもしくは塩素置換フェニル又はテニール基であり、そして

C^{*} は不斉炭素原子である、

のベニシリン及びそれらの塩である新規な化合物である。

不斉炭素原子 *C*^{*} は一对の *R*-及び *S*-ジアステレオマーを生じる。本発明の化合物は両方のジアステレオマー構造のいずれか、またはその混合物である。

本明細書において「本発明の化合物」とは一般式 I の遊離ベニシリン及びそれらの塩の両者を含んでいる。これらの塩の中で医薬的に許容可能なものが好適である。

— 7 —

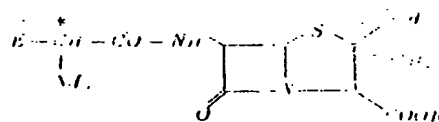
そのような非毒性の医薬的に許容可能な塩には特に酸カルボキシル基の塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム及びアンモニウムとの単塩、並びに例えばジ及びトリ-低級アルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、*N*, *N'*-ジベンジリエチレンジアミン、*N*-ベンジル-β-フェニルエチルアミン、*N*-メチル-及び *N*-エチル-モルホリン、1-エフェナミン、デヒドロアビエチルアミン、*N*, *N'*-ビス-デヒドロアビエチルエチレンジアミン、*N*-低級アルキルピペリジン及び今までベニシリンの塩用に使用されている他のアミンの如きアミンとの非毒性の直鎖されたアンモニウム塩が含まれる。

本明細書で「低級アルキル」という語は炭素数

が8までの直鎖もしくは分枝状アルキル基であることを理解すべきである。

本発明の化合物は、

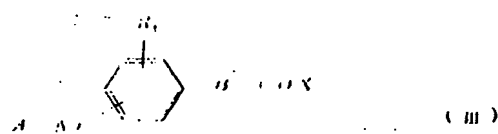
一般式



(II)

のアンピシリン誘導体を、(200-500)℃の温度において溶剤中でセリして塩を生成する。

一般式



(III)

の化合物と反応させる。製造方法は、(200-500)℃

れる：

(上記一般式において、 R_1 、 A 、 B 及び E は
上記の意味を有し、

R_2 は水素、トリメチルアンモニウム又はナ
トリウム原子もしくは分子であり、そして
 X は反応性 (*labile*) の基である)。

反応性の基 X は一般式Ⅱのアンピシリン誘導体
の遊離アミノ基の水素原子と一緒になつて HX と
して円滑に離脱して所望のペプチド結合を与える
ようないずれの基であつてもよい。この目的のため
に、多数の基 X がペプチド化学から知られてお
り、上記本方法に最も重要なものはハロゲン (特
に塩素)、アシルオキシ基 (特にアセチル) 及び
活性化されたエステル基 (特にベンゾトリアゾー
ル-エトキシカルボニルオキシ-1-イル) であ

- 11 -

及び H_2 バーンハート (*Barnhard*), *Liebig's Ann.*
Chem. 572, 190 (1951); $R. A.$ ボイ
ソナス (*Boissonas*), *Helv. Chim. Acta.* 34,
814 (1951); $J. R.$ ボーガン (*Vaughan*)
及び $R. L.$ オサト (*Osato*), *J. Amer. Chem. Soc.*
74, 8547 (1952) 。

酸クロライド法ではアシル化芳香族アミノ酸Ⅲ
($X=OH$) を一般に無水の不活性有機溶媒 (例
えば塩化メチレン、ベンゼン、テトラヒドロフラ
ン (*T. H. F.*)、アセトン、ジオキサラン及びクロ
ロホルム) 中で塩化チオニル又は五塩化りんと反
応させて活性化されたアシル化芳香族アミノ酸Ⅲ
($X=Cl$) として酸クロライドを製造する。

混合無水物法においては一般式Ⅲ ($X=OH$)
のアシル化芳香族アミノ酸を他のカルボン酸との

る。

一般式Ⅲの活性化されたアシル化芳香族アミノ
酸の合成は適当な方法により実施でき、そのよう
な方法のいくつかはペプチド化学で知られており、
この目的の原則的製造例は酸クロライド法、混合
無水物法及び活性化エステル法である。一般に、
一般式Ⅲ ($X=OH$) のアシル化芳香族アミノ酸
を無水有機溶媒中でそして約 1 モル当量の第三級
有機塩基 (好適には N -メチル-モルホリン) の
存在下で $-60 \sim +80^\circ C$ (好適には $-20 \sim +$
 $10^\circ C$) においてカルボキシル基のところで反応
させ、活性化されたアシル化芳香族アミノカルボ
ン酸Ⅲ (X =反応性の基) を好ましくは分離せず
に直ちに一般式Ⅱのアンピシリン誘導体の溶液と
反応させる (参照、 $T.$ ウーランド (*Wieland*)

- 12 -

混合無水物に転化し、他のカルボン酸の残基 (X)
を一般式Ⅱのアンピシリン誘導体を用いてのその
後の反応で円滑に除去する。この方法の最も有用
な形態ではアシル化芳香族アミノ酸Ⅲ ($X=OH$)
を不活性溶媒 (例えばテトラヒドロフラン) 中で
アルキル酸クロルカルボネート (好適にはエチル
クロルカルボネート) と反応させ、酸を好適には
まずそのトリエチルアミン塩に転化する。生成
物は、 X がアシルオキシ基である活性化されたア
シル化芳香族アミノカルボン酸Ⅲである (エチル
クロルカルボネートを使用するときには $X=アセ$
 $チルオキシ- O-\overset{O}{\parallel} C-OC_2H_5$)。

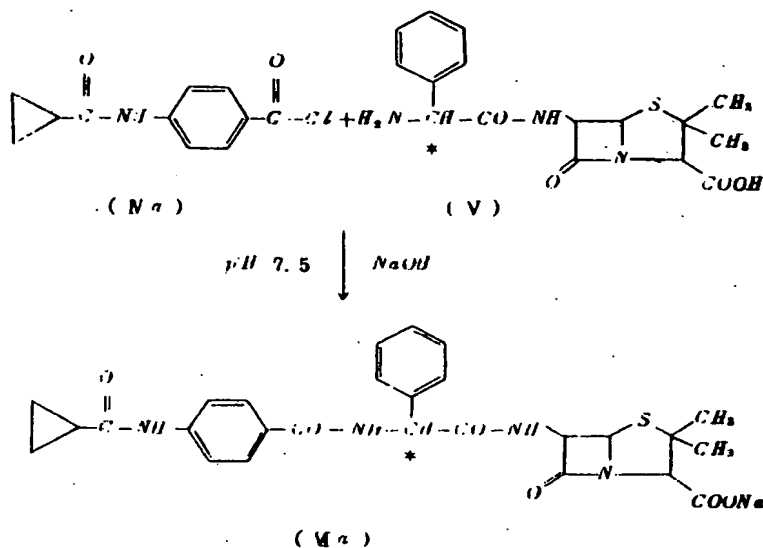
活性化エステル法では一般式Ⅲ ($X=OH$) の
アシル化芳香族アミノ酸をアルコールとの反応に
よりエステルに転化し、その残基 (X) をアン

- 13 -

- 14 -

料物質として使用した場合、上記本方法の反応過

程は下配式により表わされる：



ナトリウム D-α-(4-シクロプロパンカルボ
ニル アミノ ベンゾイルアミノ) - ペンジルペ

- 16 -

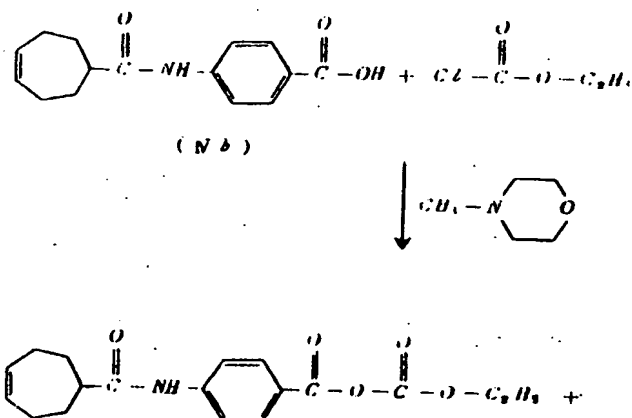
ピシリン誘導体 II を用いてのその後の反応で円滑
に脱炭酸させる。最も有用な活性化されたエステル
は 1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾールエステル
(4, コーニツヒ (Konig) 及び R. ガイゲル
(Geiger), Chem. Ber., 108, 788~798
(1970)) であるが他の活性化されたエステ
ル類 (例えば p-ニトロフェニル、チオフェニル、
シアノメチル、N-エチル-5-フェニル-イソ
キサゾリウム-8'-スルホネート及び N-ヒドロ
キシフタルイミドエステル) も使用できる。活性
化されたエステルが製造されるような条件は上記
されている如くである。

4-シクロプロパンカルボニルアミノ-ベンゾ
イルクロライド (Na) 及び D-α-アミノ-ペ
ンジルペニシリン (=アンピシリン) (V) を原

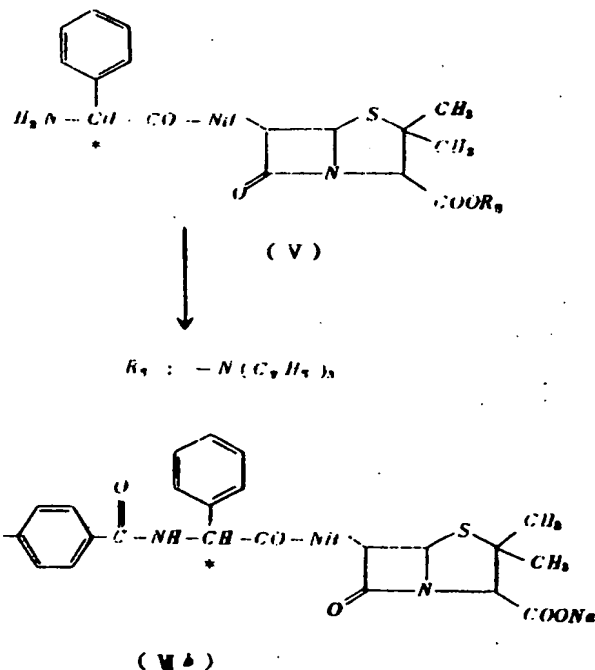
- 15 -

ニシリン (V) が得られる。

4-(4-シクロヘプテン-1-カルボニルア
ミノ)-安息香酸 (Nb) 及び D-α-アミノ-ペ
ンジルペニシリン (=アンピシリン) (V) を混
合水物合成用の原料物質として使用した場合、
反応過程は下配式により表わされる：



- 17 -



ナトリウム D-α-[4-(4-シクロヘプテン
-1-カルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)]

- 18 -

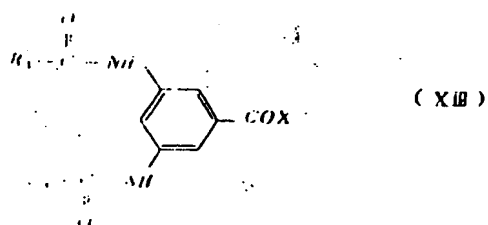
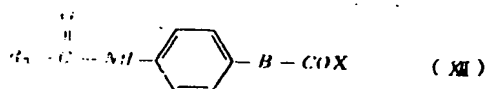
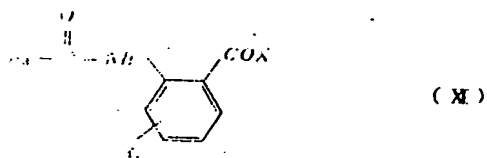
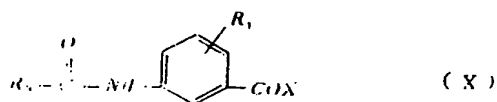
ベンジルペニシリン (Ⅴa) が得られる。

本方法に従い原料物質として使用される一般式Ⅱの化合物はドイツ特許第 1,156,078 号、米国特許第 3,342,677 号、第 3,157,600 号、第 2,985,648 号及び第 3,140,282 号、南アフリカ特許第 68/0290 及び米国特許第 3,144,445 号に記載されている。それらは個個の不斉中心 (C*) にける立体配置により *D* = *R* 型又は *L* = *S* 型で生成する。

全ての結晶形及び立体配置の一般式Ⅱの化合物が本方法の反応用の原料物質として適している。

一般式Ⅱの化合物中の 6-アミノペニシラン酸の不斉中心の立体配置は例えばペニシリン G から発酵方法により得られた 6-アミノペニシラン酸の対応する不斉中心と同一であるべきである。

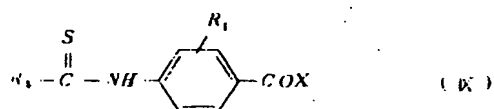
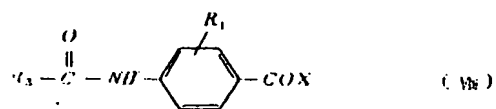
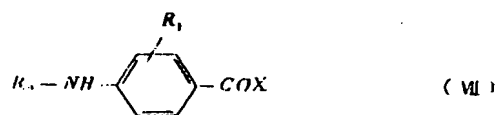
- 19 -



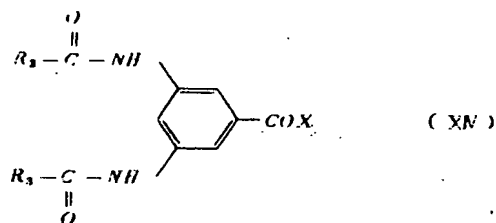
- 21 -

特開 昭49-8769 (6)

本方法の原料化合物として使用できる一般式Ⅱの化合物はある場合には知られている。今まで知られていない代表的な原料化合物の製造は製造例に記載されており、そして残りのものも同様にして製造できる。下記のもの是一般式Ⅱの原料化合物の代表例である：



- 20 -



化合物ⅡとⅢの反応用に使用できる希釈剤は有機溶媒、例えばアセトン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド及び塩化メチレン又はこれらの溶媒と水との混合物である。

化合物ⅡとⅢの反応で使用される塩基は一般に第三級有機塩基、例えば *N*-メチルモルホリン及びトリエチルアミン、又は無機塩基である。反応混合物の pH 値はこれらの塩基を用いて pH

- 22 -

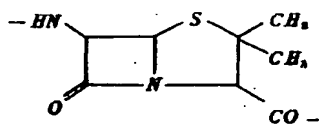
6.5 ~ 9.2 に保たれる。無水有機溶媒 ($TBF / DMF / CH_2Cl_2$) を使用する混合無水物法の場合のように pH 測定を実施しない場合で 6-D-(α -アミノ-フェニルアセトアミド)-ペニシリン酸 (アンピシリン) 及び無水反応媒体を使用するときには好適には 1.5 ~ 2.6 モル当量の塩基を加える。

反応温度は実質的範囲にわたって変えることができる。一般に反応は $-20^{\circ} \sim +50^{\circ}C$ の間で実施され、特に $-15^{\circ} \sim +20^{\circ}C$ の温度が好適である。

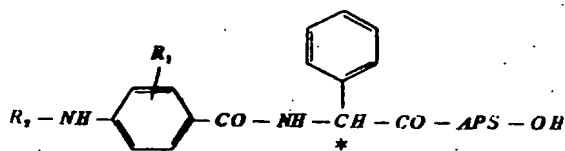
本方法を実施する場合一般式 II 及び III の反応物を互に等モル量で反応させる。しかしながら希望するペニシリンの分離を容易にしそして収率を増加させるためには 2 種の反応物の一方を過剰量で

- 23 -

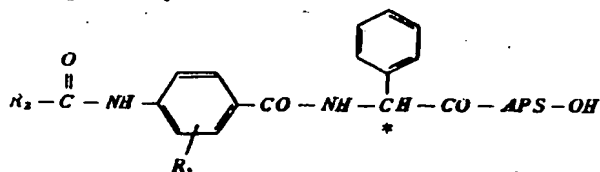
ない限り基 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記の意味のいずれかを有することができそして -APS- は 2 価の基：



である：



式中、 R_1 は水素、ニトロ又はハロゲン基である。

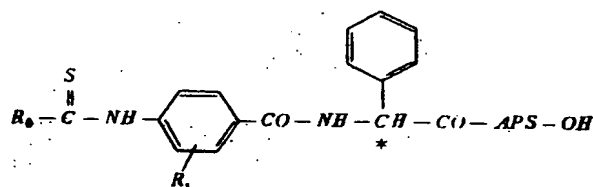


- 25 -

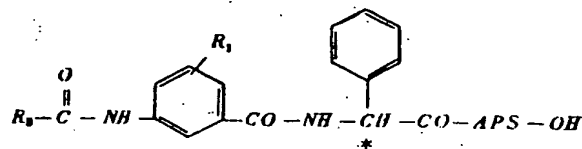
特開 昭49-87692(7) 存在させることが望ましい。例えば特に一般式 III の化合物を製造するために混合無水物法又は活性化されたエステル法を使用するときには式 II の反応物を 1 モル当り 10 ~ 80 % 過剰に使用できる。過剰量の一般式 II の反応物は水性鉍酸中のその良好な溶解度のために反応混合物の処理時に容易に除去できる。一方特に一般式 III の化合物を製造するために酸クロライド法を使用するときには例えば 10 % ~ 20 モル % 過剰の一般式 III の反応物を使用することも有利である。この結果例えば一般式 II の反応物をより多く使用しそしてそれは水性溶媒中の副反応として生じる一般式 VI ~ XIV の反応物の分解を補なう。

好適な群の化合物は下記的一般式で表わされるペニシリン及びそれらの塩である。特記されてい

- 24 -



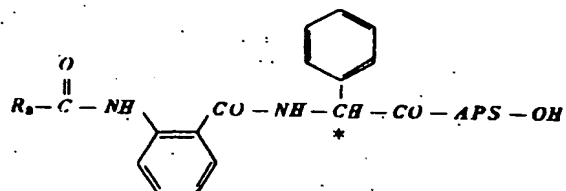
式中、 R_1 は水素、ニトロ又はハロゲン基である。



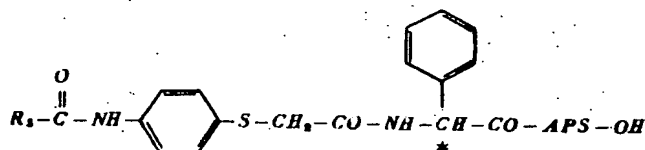
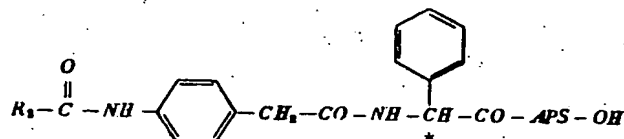
式中、 R_1 は水素又はハロゲン基であり、そして

R_2 は水素又は低級アルキル基又は炭素数が 11 までのシクロアルキルもしくははシクロアルケニル基である。

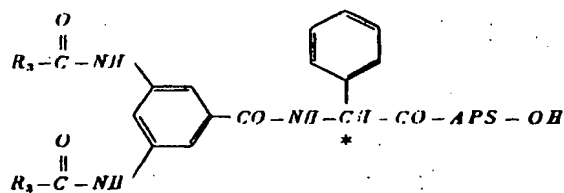
- 26 -



式中、 R_3 は水素又は低級アルキル基又は炭素数が11までのシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基である。



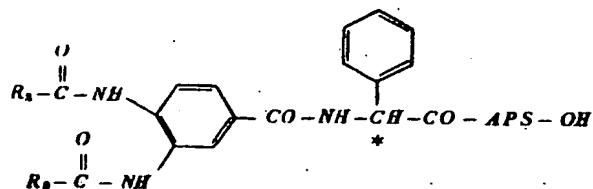
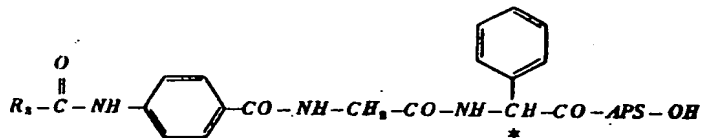
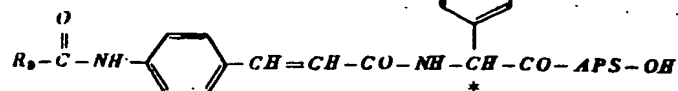
- 27 -



式中、 R_3 は水素又は低級アルキル基又は炭素数が11までのシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基である。

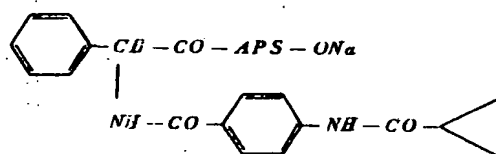
個々には下記のもの为本発明に従う好適な活性化合物として挙げられる(「APS」は上記の意味を有している)：

ナトリウムD-α-(4-シクロプロピルカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン



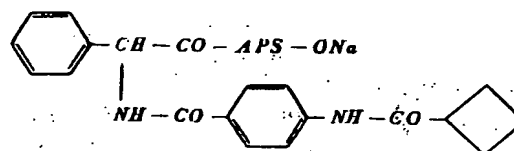
式中、 R_3 は水素又は低級アルキル基又は炭素数が11までのシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基である。

- 28 -



(例1)

ナトリウムD-α-(4-シクロプロピルカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン

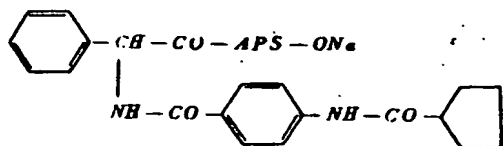


(例5)

ナトリウムD-α-(4-シクロペンタンカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン

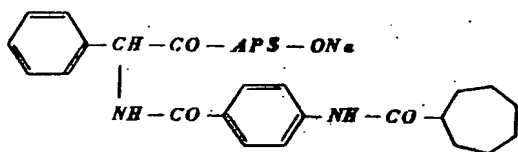
- 29 -

- 30 -



(例 7)

ナトリウム D-α-(4-シクロヘプタンカル
ボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペ
ニシリン

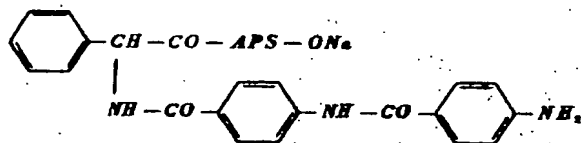


(例 18)

ナトリウム D-α-(4-[4-シクロヘプタ
ン-1-カルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ])
-ベンジルペニシリン

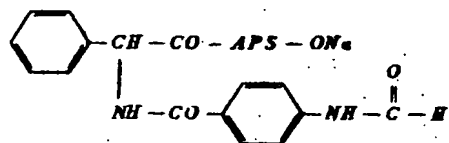
- 31 -

ニシリン



(例 29)

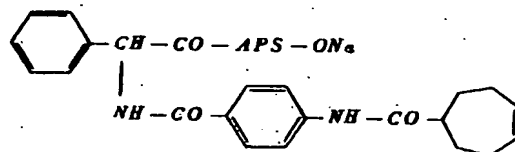
ナトリウム D-α-(4-ホルミルアミノ-ベ
ンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン



(例 41)

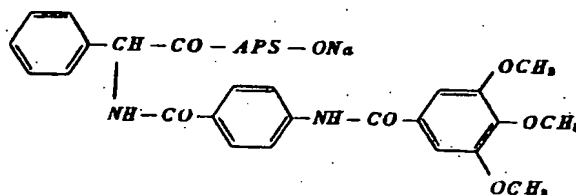
驚ろくべきことに本発明の新規な化合物のほと
んどは多数の細菌類に対して公知の市販製品であ
るアンピシリン及びカルベンシリンより實質的に

- 33 -



(例 14)

ナトリウム D-α-(4-[8,4,5-トリメトキ
シベンゾイルアミノ-ベンゾイルアミノ]) - ペ
ンジルペニシリン



(例 28)

ナトリウム D-α-(4-[4-アミノベンゾ
イルアミノ-ベンゾイルアミノ]) - ベンジルペ

- 32 -

大きい抗菌活性を示し、従つて医薬界を豊富にす
るものである。

次の第 1 表は試験管中の阻止値 (MIC)
〔U/μl の培地〕を示す。測定は試験管内希釈試
験において液体培地中で実施され、37℃で 24
時間の培養後に測定値を読みとつた。

希釈試験では希釈試験管により MIC を測定
した。下記の組成の完全培地を増殖培地として使
用した：

ラム・レムコ
〔オキシド
(Oxoid).〕

10g

/g 加入

ペプトン (ジフコ
(Difco)) 10 g

NaCl 3 g

D (+) デクスト
ロース (メルク
(Merck)) 10 g

緩衝液 pH 7.4 1000 ml

特開 昭49-87692(10)

この明細書中で使用されているペニシリン単位

(U) は標準ペニシリン単位であり、1モルのペ

ニシリンは 5.9514×10^6 U に相当する。

— 35 —

第 1 表：

MIC (U / ml)

| 化合物 の製造 例番号 | 細菌株 | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------|-------------|------------|---------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|------------|-----------------|----------------|-------------------------------------|
| | 大腸菌 14 | 大腸菌 261C | 大腸菌 165 | 大腸菌 183/58 | モルガン変形菌 982 | モルガン変形菌 1017 | 緑膿菌 P-41 | 緑膿菌 ワルター | 英膜桿菌 K 10 | 英膜桿菌 68 | 黄色ブドウ球菌 1756 | 黄色ブドウ球菌 188 | 腸内球菌 (Enterococcus) ATCC 9790 |
| アンピシリン | >1 | | 8 | 200 | 256 | 256 | | >256 | | 128 | 256 | <1 | 4 |
| 1 | 4 | >256 | 16 | 16 | 8 | <82 | 32 | 16 | 64 | 64 | 64 | <1 | ~8 |
| 2 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16<64 | >256 | 64<256 | 16<64 | >256 | 64<256 | 64<256 | 16<64 | <1 | 4<16 |
| 3 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16<64 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | 1<4 | 4<16 |
| 4 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16<64 | >256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16<64 | <1 | 4<16 |
| 5 | 8 | >256 | 16 | 82 | 256 | 82 | 64 | 64 | 128 | 64 | 82 | <1 | 16 |
| 6 | 4<16 | >256 | 16<64 | 4<16 | 64<256 | | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | <1 | 16<64 |
| 7 | <1 | >256 | 8 | 8 | 256 | 82 | 32 | 82 | 82 | 82 | 64 | <1 | 8 |
| 8 | 1<4 | >256 | 8 | 16 | 128 | 64 | 64 | 64 | 64 | 82 | 8 | <1 | 8 |
| 9 | 1<4 | >256 | 16<64 | 4<16 | 64<256 | | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 64<256 | <1 | 4<16 |
| 10 | <1 | >256 | 4<16 | 1<4 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | 4<16 | 16<64 | 16<64 | 4<16 | <1 | ~16 |
| 11 | 4 | >256 | 8 | 8 | 128 | 64 | 82 | 82 | 64 | 82 | 128 | <1 | 16 |
| 12 | ~4 | >256 | 8 | 16 | >256 | 16 | 82 | 82 | 82 | 82 | 16 | <1 | ~8 |
| 13 | <1 | 64<256 | 4<16 | 1<4 | 64<256 | 4<16 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 4<16 | 4<16 | <1 | 4<16 |
| 14 | <1 | >256 | ~8 | 16 | 256 | 16 | 82 | 82 | 82 | 82 | 82 | <1 | 8 |
| 15 | 1<4 | >256 | 4<16 | 4<16 | 64<256 | | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | <1 | 4<16 |

— 36 —

| 化合物 の製造 例番号 | 大腸菌 | | | | モルガン変形菌 | | 緑膿菌 | | 英膜桿菌 | | 黄色ブドウ球菌 | | 腸内球菌 (Enterococcus) ATCC 9790 |
|-------------------|------|--------|-------|--------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|-----|----------------------------------|
| | 14 | A 261 | C 165 | 188/58 | 982 | 1017 | F 41 | ワルター | K 10 | 68 | 1756 | 183 | |
| 16 | ~ 1 | >256 | 8 | 8 | 256 | 64 | 16 | 16 | 32 | 16 | 64 | <1 | |
| 17 | 4 | >256 | ~8 | 8 | 128 | ~ 32 | 32 | 32 | 64 | 32 | 32 | <1 | 1 |
| 18 | 4 | >256 | 8 | 8 | 128 | 64 | 16 | 16 | 64 | 34 | 16 | <1 | |
| 19 | < 1 | >256 | 4<16 | 4<16 | 64<256 | ~ 16 | 16<64 | 4<16 | 16<64 | 16<64 | 1<4 | <1 | 4<1 |
| 20 | < 1 | ~256 | 1<4 | 1<4 | 16<64 | ~ 4 | 4<16 | ~ 4 | 4<16 | 4<16 | ~ 4 | <1 | ~ |
| 21 | < 1 | ~256 | 4<16 | ~ 1 | 16<64 | 4<16 | ~ 16 | 4<16 | 16<64 | 16<64 | 4<16 | <1 | ~ |
| 22 | 1<4 | >256 | 4<16 | 4<16 | 64<256 | ~ 16 | 16<64 | 4<16 | 16<64 | 16<34 | 4<16 | <1 | 1< |
| 23 | < 1 | 64<256 | 1<4 | < 1 | 16<32 | 1<4 | 4<16 | 4<16 | 4<16 | 4<16 | 1<4 | <1 | 4<1 |
| 24 | 1<4 | >256 | 4<16 | 1<4 | 16<64 | 16<64 | 4<16 | 4<16 | 16<64 | 4<16 | 4<16 | <1 | 1< |
| 25 | 8 | >256 | 16 | 8 | 16 | 128 | 16 | 32 | 64 | 32 | 64 | <1 | |
| 26 | < 1 | 256 | 4 | < 1 | 8 | 16 | 16 | 16 | 16 | 4 | 64 | <1 | 1 |
| 27 | 1<4 | >256 | 16<64 | 4<16 | 64<256 | - | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | 16<64 | <1 | 4<1 |
| 28 | < 1 | >256 | 4 | 4 | 128 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | ~ 32 | <1 | |
| 29 | < 1 | >256 | 4 | 16 | >256 | 256 | ~ 32 | 32 | 128 | 34 | 32 | <1 | |
| 30 | ~ 32 | >256 | 32 | 256 | >256 | >256 | 128 | >256 | >256 | 256 | 64 | <1 | |
| アゼシリン | > 1 | | 8 | 200 | 256 | 256 | | >256 | | 128 | 256 | <1 | |

| 化合物 の製造 例番号 | 大腸菌 | | | | モルガン変形菌 | | 緑膿菌 | | 英膜桿菌 | | 黄色ブドウ球菌 | | 腸内球菌 (Enterococcus) ATCC 9790 |
|-------------------|------|-------|-------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|-----|----------------------------------|
| | 14 | A 261 | C 165 | 183/58 | 982 | 1017 | F 41 | ワルター | A 10 | 63 | 1756 | 183 | |
| 31 | 4<16 | >256 | 16<64 | 4<16 | 64<256 | - | 16<64 | 64<256 | 16<64 | 64<256 | 64<256 | <1 | 4<16 |
| 32 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16<64 | 64<256 | - | 16<64 | 64<256 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | <1 | 4<16 |
| 33 | ~ 8 | >256 | ~ 32 | 32 | 256 | 64 | 64 | 128 | 128 | 128 | 32 | <1 | 4 |
| 34 | ~ 16 | >256 | 32 | 128 | >256 | 128 | 64 | 256 | 256 | 128 | 32 | <1 | 4 |
| 35 | < 1 | >256 | 4 | < 1 | 128 | ~ 1 | 4 | 4 | 16 | 8 | 8 | <1 | 4 |
| 36 | 8 | >256 | ~ 16 | 32 | 128 | 128 | 32 | ~ 64 | 128 | 64 | 64 | <1 | 3 |
| 37 | 4 | >256 | 8 | 16 | ~ 128 | 128 | ~ 32 | 32 | 64 | 32 | 64 | <1 | 16 |
| 38 | 4 | >256 | 16 | 16 | ~ 256 | 32 | 32 | 32 | 128 | 64 | 32 | <1 | ~ 16 |
| 39 | 4<16 | >256 | 16<64 | 4<16 | 64<256 | - | 16<64 | 16<64 | 64<256 | 16<64 | ~ 64 | <1 | 4<16 |
| 40 | 1<4 | >256 | 4<16 | 4<16 | 64<256 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | 64<256 | 16<64 | 16<64 | <1 | 4<16 |
| 41 | 8 | >256 | 32 | 64 | 128 | 64 | 32 | 64 | 128 | 128 | 32 | <1 | 8 |
| 42 | 4<16 | >256 | 16<64 | 64<256 | >256 | >256 | 64<256 | 64<256 | >256 | 64<256 | 4<16 | <1 | ~ 4 |
| 43 | ~ 16 | >256 | 16<64 | 64<256 | >256 | 64<256 | 64<256 | >256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | <1 | 4<16 |
| 44 | ~ 8 | >256 | 16 | 128 | >256 | >256 | ~ 64 | 256 | 256 | 128 | 64 | <1 | 4 |
| 45 | < 1 | >256 | 8 | 4 | 128 | 16 | 8 | 16 | 32 | 16 | 16 | <1 | < 1 |
| アゼシリン | > 1 | | 8 | 200 | 256 | 256 | | >256 | | 128 | 256 | <1 | 4 |

第1表の続き:

MIC (U/μl)

| 化合物 の製造 例番号 | 菌 種 別 | | | | | | | | | | | | | 腸内球 (Enterococcus) ATCC 9790 |
|-------------------|--------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|------|--------|------------------------------------|
| | 大腸菌 | | | | モルガン変形菌 | | 緑膿菌 | | 黄膿桿菌 | | 黄色ブドウ球菌 | | | |
| | 14 | A 261 | C 165 | 188/58 | 982 | 1017 | F 41 | ワルター | K 10 | 68 | 1756 | 188 | 9790 | |
| 46 | < 1 | 64<256 | ~ 4 | 1< 4 | 64<256 | 16< 64 | 4< 16 | 4< 16 | 16< 64 | 16< 64 | 1< 4 | < 1 | ~ | |
| 47 | 16 | >256 | 82 | 128 | >256 | 82 | 64 | >256 | 256 | 128 | 64 | < 1 | | |
| 48 | 1< 4 | 64<256 | 4< 16 | 4< 16 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 4< 16 | < 1 | 4< 1 | |
| 49 | 16< 64 | >256 | 64<256 | 64<256 | >256 | 64<256 | <256 | >256 | >256 | >256 | 16< 64 | < 1 | 4< 1 | |
| 50 | 16< 64 | >256 | 64<256 | 64<256 | >256 | - | >256 | >256 | >256 | 64<256 | 16< 64 | < 1 | 16< 64 | |
| 51 | ~16 | >256 | 16< 64 | 16< 64 | >256 | - | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | < 1 | 4< 1 | |
| 52 | 82-64 | >256 | 128-256 | 82- 64 | >256 | >256 | 128-256 | 128-256 | 128-256 | 128-256 | 82- 64 | < 1 | 82- 64 | |
| 53 | 82 | >256 | 128-256 | 128-256 | >256 | >256 | 128-256 | >256 | >256 | 128-256 | 82- 64 | < 1 | 82- 64 | |
| 54 | 4< 16 | >256 | 16< 64 | 4< 16 | 64<256 | - | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | < 1 | 16< 64 | |
| 55 | 16> 4 | >256 | 64> 16 | 64> 16 | >256 | >256 | 64> 16 | 256> 64 | 256> 64 | 256> 64 | 64> 16 | < 1 | 64> 16 | |
| 56 | 1< 4 | >256 | 4< 16 | 4< 16 | 64<256 | 16< 64 | 4< 16 | 4< 16 | 16< 64 | 16< 64 | 4< 16 | < 1 | 4< 1 | |
| 57 | ~ 1 | >256 | 4< 16 | 1< 4 | 64<256 | 64<256 | 4< 16 | 4< 16 | 16< 64 | 16< 64 | 4< 16 | < 1 | 4< 1 | |
| 58 | ~16 | >256 | 64<256 | 16< 64 | >256 | >256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 4< 16 | < 1 | 4< 1 | |
| 59 | ~ 4 | >256 | 4< 16 | 16< 64 | >256 | 4< 16 | >256 | >256 | 64<256 | 16< 64 | 4< 16 | < 1 | 4< 1 | |
| 60 | 1< 4 | >256 | 4< 16 | 16< 64 | 64<256 | ~ 4 | ~256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 1< 4 | 1< 4 | 4< 1 | |
| アンピシリン | > 1 | | 8 | 200 | 256 | 256 | | >256 | | 128 | 256 | < 1 | | |

- 39 -

第1表の続き:

MIC (U/μl)

| 化合物 の製造 例番号 | 菌 種 別 | | | | | | | | | | | | | 腸内球 (Enterococcus) ATCC 9790 |
|-------------------|-------|-------|-------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|-----|-------|------------------------------------|
| | 大 腸 菌 | | | | モルガン変形菌 | | 藤 田 菌 | | 黄 腸 桿 菌 | | 黄色ブドウ球菌 | | | |
| | 14 | A 261 | C 165 | 188/58 | 982 | 1017 | F 41 | ワルター | K 10 | 68 | 1756 | 188 | 9790 | |
| 61 | 1< 4 | >256 | 4<16 | 16< 64 | >256 | 64<256 | 64<256 | >256 | 16< 64 | 16< 64 | 4< 16 | <1 | ~1 | |
| 62 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16< 64 | 64<256 | 4< 16 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | 1<4 | 4<1 | |
| 63 | ~ 1 | >256 | 16<64 | 64<256 | >256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 4< 16 | <1 | ~ | |
| 64 | 1< 4 | >256 | 82 | 64 | >256 | 64 | 256 | 128 | 128 | 64 | 16 | 1<4 | | |
| 65 | 1< 4 | >256 | 16<64 | 16< 64 | >256 | - | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | <1 | 4<1 | |
| 66 | 8 | >256 | 82 | 64 | >256 | 82 | 64 | 128 | 64 | 82 | 82 | <1 | | |
| 67 | 1< 4 | >256 | 16<64 | 4< 16 | >256 | >256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | <1 | 4<1 | |
| 68 | 1< 4 | >256 | 16<64 | 4< 16 | 64<256 | - | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | <1 | 16<64 | |
| 69 | 1< 4 | >256 | 16<64 | 16< 64 | 64<256 | - | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | <1 | 4<1 | |
| 70 | 4<16 | >256 | 16<64 | 64<256 | >256 | - | 64<256 | >256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | <1 | 16<64 | |
| 71 | ~ 4 | >256 | 4<16 | 64<256 | >256 | 64<256 | 16< 64 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | <1 | 4<1 | |
| 72 | 1< 4 | >256 | 4<16 | 4< 16 | >256 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 16< 64 | 16< 64 | <1 | ~1 | |
| 73 | 4<16 | >256 | 16<64 | 4< 16 | 64<256 | - | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | 64<256 | <1 | 16<64 | |
| 74 | 4<16 | >256 | 16<64 | 64<256 | >256 | - | 64<256 | >256 | >256 | 64<256 | 16< 64 | <1 | 4<1 | |
| 75 | 4<16 | >256 | 16<64 | 16< 64 | >256 | - | 16< 64 | 64<256 | 64<256 | 64<256 | 16< 64 | <1 | ~1 | |
| 76 | < 4 | >256 | 16<64 | 16< 64 | >256 | 64<256 | >256 | >256 | 16< 64 | 16< 64 | 4< 16 | <1 | ~1 | |
| アンピシリン | > 1 | | 8 | 200 | 256 | 256 | | >256 | | 128 | 256 | <1 | | |

- 40 -

この表は新規な化合物が強い抗菌効果を示すことを示している。それらの活性はグラム陽性及びグラム陰性の両方の細菌に対してであり、その中で下記の科属及び変種の細菌を例として挙げることができる；腸内菌科 (*Enterobacteriaceae*)、例えば、エシエリシア属 (特に大腸菌 (*Escherichia coli*))、英膜桿菌属 (特に肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)) 及びエンテロバクター・エーロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、セラシア属 (*Serratia*)、変形菌属 (*Proteus*) (特に尋常変形菌 (*Proteus vulgaris*))、奇怪変形菌 (*Proteus mirabilis*)、モルガン変形菌 (*Proteus morganii*) 及びレットゲル変形菌 (*Proteus rettgeri*) 及びサルモネラ属 (特に腸炎菌 (*Salmonella enteritidis*))；

- 41 -

滅の割合で、希釈した。各場合とも培養溶液は1 ml 当たり $1 \times 10^3 \sim 2 \times 10^8$ 個の細菌を含有していた。この混合物を含有している試験管をそれぞれ24時間培養しそしてその後混濁度を測定した。混濁なしは効果があることを示している。100 μ g/ml の薬用量において下記の細菌培養物は混濁しなかつた：

大腸菌14；大腸菌c165；尋常変形菌1017；英膜桿菌 (*Klebsiella*) K10；英膜桿菌68；サルモネラ属の菌種 (*Salmonella* sp.)；赤痢菌属の菌種 (*Shigella* sp.)；腸内菌属の菌種 (*Enterobacter* sp.)；セラシア属の菌種 (*Serratia* sp.)；変形菌属のインドール陰性菌種 (*Proteus, indole-negative, sp.*)；変形菌属のインドール陽性菌種 (*Proteus, indole-positive, sp.*)；

- 43 -

球菌科 (*Micrococaceae*)、例えば黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 及び上皮球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)；

乳酸菌科 (*Lactobacteriaceae*)、例えば、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 及び大便連鎖球菌 (*Streptococcus faecalis*) (腸内球菌属 (*Enterococcus*))。

新規ペニシリンは特に英膜桿菌属、変形菌属及びブソイドモナス属の細菌により引き起こされる病気に有効であることがわかつた (第3表を参照)。

下記の実験は製造例の例1Aからのペニシリンを用いて実施した：

製造例の例1Aのペニシリンを0.1%のグルコースが添加されているミューラー・ヒントン (*Muller-Hinton*) 栄養強化肉汁で、100 μ g/

- 42 -

sp.)；偽結核菌 (*Pasteurella pseudotuberculosis*)；ブルセラ属の菌種 (*Brucella* sp.)；インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)；ボルデテラ・ブロンキセプティカ (*Bordetella bronchiseptica*)；バクテロイド属の菌種 (*Bacteroides* sp.)；黄色ブドウ球菌188；カタル球菌種 (*Neisseria catarrhalis* sp.)；肺炎双球菌種 (*Diplococcus pneumoniae* sp.)；化膿連鎖球菌^W；腸内球菌属の菌種 (*Enterococcus* sp.)；乳酸菌属の菌種 (*Lactobacillus* sp.)；重症性ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae gravis*)；化膿性コリネバクテリウム菌M (*Corynebacterium pyogenes* M)；ボツリスス菌 (*Clostridium botulinum*)；破傷風菌 (*Clostridium tetani*)；ボレリア属の種 (*Borrelia* sp.)；結膜菌種 (*Pseudomonas*

- 44 -

aeruginosa sp.) ; エーロモナス・ヒドロフィラ

種 (*Aeromonas hydrophila* sp.)

第 2 表

動物実験からのデータ

| 細菌、及び 皮下投用量 (実験動物 当りの単位) | 生存している動物 (%) | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------|----|----|----|-------------------------|----|----|----|--|
| | カルペニシリン：感染後 | | | | 本発明の化合物 感染後 | | | | |
| | 1日 | 2日 | 3日 | 5日 | 1日 | 2日 | 3日 | 5日 | |
| 莢膜桿菌 62 2×8000 | 0 | | | | 例1の化合物 100 100 50 50 | | | | |
| 莢膜桿菌 68 2×8000 | 0 | | | | 例7の化合物 100 100 20 - | | | | |
| 緑膿菌 F41 4×8000 | 50 0 | | | | 例22の化合物 80 80 80 - | | | | |
| 緑膿菌 F41 4×8000 | 80 80 80 20 | | | | 例29の化合物 100 80 70 70 | | | | |
| 莢膜桿菌 68 2×8000 | 0 | | | | 例41の化合物 80 50 50 50 | | | | |

- 45 -

本発明の化合物はさらに活性成分として殺菌又は等張水溶液の形で含有させた医薬組成物にすることができる。

本発明の化合物は単独で又は希釈剤と混合して含有させた投与量単位形の医薬製剤にすることができる。

本発明の化合物は単独で又は希釈剤と混合して含有させた錠剤（ロゼンジ及び顆粒を含む）、糖衣丸、カプセル、丸薬、アンプル又は坐薬の形状の医薬製剤にすることができる。

本明細書中で使用されている「医薬製剤」とは医薬投与に適している個々の、有形の製剤部分を意味している。本明細書中で使用されている「投与単位形の医薬製剤」とはそれぞれ1日の投与量又は1日の投与量の倍量（4倍量まで）もし

- 47 -

特開 昭49-87692(14)

試験動物：白ペンカネズミ (*Winkelmann*)

感 染：腹 腔 内

新規ペニシリンの優れたそして広範囲の抗菌活性のためにそれらを人間用医薬及び動物用医薬の両方で使用することができ、そしてそれらは全身のもしくは局部的感染の予防及びすでに生じているそのような感染の治療用の両者に使用できる。

上記の如く本発明の化合物は人間及び動物用医薬として使用することができる。

本発明の化合物は活性成分として固体もしくは液化された気体の希釈剤と混合して又は表面活性剤が存在下する場合を除いて800（好適には850）より少ない分子量の溶媒以外の液体希釈剤と混合して含有させた医薬組成物にすることができる。

- 46 -

くは分数量（±量まで）の本発明の化合物を含有している医薬投与に適している個々の、有形の製剤部分を意味している。医薬製剤が1日の投与量又は1日の投与量の例えば±、±もしくは±を含有しているかどうかは医薬製剤をそれぞれ1日に1回又は例えば2回、3回もしくは4回投与するかどうかによる。

上記本医薬組成物は例えば軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、スプレー（エロゾルを含む）、ローション；活性成分の水性もしくは非水性希釈剤中の懸濁液、溶液及び乳液、シロップ、顆粒又は散剤の形をとることができる。

錠剤、糖衣丸、カプセル及び丸薬に成形するのに適している医薬組成物（例えば粒状物）中で使用される希釈剤には下記のものが含まれる：

- 48 -

(k) 潤滑剤、例えば油、例えてんぷん、ワセリン、マンニトール及びケイ酸、(l) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、アルギネート、セラチン及びポリビニルピロリドン、(m) 湿潤剤、例えばグリセロール、(n) 固形剤、例えば寒天、炭酸カルシウム及び炭酸水素ナトリウム、(o) 溶解助進剤、例えばパンプイン、(p) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、(q) 表面活性剤、例えばセチルアルコール、グリコール、ノステアレート、(r) 吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト、(s) 消滅剤、例えば滑石、ステアリン酸カルシウム及びナトリウム並びにポリエチレングリコール。

上記本医薬組成物から形成される錠剤、微嚙ミカプセル及び丸薬は上記剤を含有していてもよい。

- 19 -

又これら希釈剤の混合物、であることができる。

錠は、ペースト、クリーム及びゲルである医薬組成物に例えば普通の希釈剤、例えば動物性及び植物性脂肪、ワックス、パラフィン、でんぷん、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、滑石、及び炭化亜鉛又はこれらの物質の混合物、を含有できる。

散剤及びスプレーである医薬組成物は例えば普通の希釈剤、例えばラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末又はこれらの物質の混合物を含有できる。エーロゾルスプレーは例えば普通の噴霧剤、例えばクロロフルオロ炭化水素、を含有できる。

- 51 -

皮膚の保護剤、エンベロープ及び保護用マトリックスを有していてもよい。それらは粘性成分だけを又は好適には物質の特定の成分で、できれば一定時間てわたつて、放出するように構成することができる。希釈剤、エンベロープ及び保護用マトリックスは例えば重合体物質又はワックスからなることができる。

粘性成分を1種もしくは数種の上記の希釈剤と一緒にしたマイクロカプセル形成することもできる。

若薬に形成するのに適している医薬組成物中で使用される希釈剤は従来普通の水溶性もしくは水不溶性の希釈剤、例えばポリエチレングリコール及び脂肪（例えばココア油及び高級エステル（例えばC₁₂-アルコールとC₁₈-脂肪酸とのもの））。

- 52 -

溶液及び乳剤である医薬組成物は例えば普通の希釈剤（もちろん表面活性剤が存在する場合を除いて200より少ない分子量の溶媒を除く）、例えば溶媒、溶解剤及び乳化剤、を含有でき、このような希釈剤の箇々の例は水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば溶媒油）、グリセロール、テトラヒドロソルフルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビトールの脂肪酸エステル又はそれらの混合物である。

非経口的投与用には溶液及び乳剤は殺菌されているべきでありそして滅菌血液成分であるべきである。

溶媒液である医薬組成物は普通の希釈剤、例えば液体希釈剤、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、表面活性剤（例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルバイト及びソルビタンエステル）、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント又はそれらの混合物、を含有できる。

全ての上記医薬組成物は着色剤及び香料並びに香味及び香味用添加物（例えばバツカ油及びユーカリ油）及び甘味剤（例えばサツカリン）も含有できる。

上記医薬組成物（組成物の総重量の約1～99.5（より好適は約5～95）%の活性成分を含有している。

を含有できる。

前記の医薬製剤、及び及び非経口的投与用の普通の1日の投与量約 $1.25 \times 10^3 \sim 90 \times 10^3$ 単位/日/体重成分である。

上記の医薬組成物及び医薬製剤の製法は当業界で公知である方法により、例えば活性成分を希釈剤と混合して医薬組成物（例えば錠状物）を製造しそして次で多量成分を医薬製剤（例えば注射剤）に成形することにより、実施される。

本発明の化合物は上記のように、人間及び非人間以外の動物に単独で又は希釈剤と混合して又は上記医薬製剤の形状で投与することからなる前記の病気を予防・治療（予防、軽減及び治療を含む）することができる。

これらの不活性化合物を経口的に、非経口的に

上記医薬組成物に本発明の化合物の他に他の医薬的に活性な化合物も含有できる、それらは複数の本発明の化合物も含有できる。

上記医薬製剤中の希釈剤は上記医薬組成物に関して上記されているもののいずれであつてもよい。このような医薬製剤は単一溶液として200より少ない分子量の溶液も含有できる。

上記医薬製剤からなる個々の、有形の製剤部分（投与量単位形又はそうでないもの）は例えば下記のもののものであつてもよい：錠剤（ロゼンジ及び下剤を含む）、丸薬、錠状丸、カプセル、薬液及びアンプル。これらの形のあるものは活性成分を速速放出するように形成することができる。このようなカプセルの如きものは医薬製剤部分の個々の、有形のものにする保護用エンベロー

（例えば筋肉内に、腹腔内に、又は静脈内に）又は経口的に、投与することゝ進められる。従つて普通の医薬組成物及び医薬製剤は経口及び非経口投与用に適するもの、例えば錠剤、微塵された錠剤、カプセル、及び注射溶液のアンプル、である。上記投与は好適には経口的及び非経口的投与である。

一般に効果的な結果を得るためには1日当り $25,000 \sim 1,000,000$ 単位/日/体重の量を投与することが有利であると証せられている。それにもかかわらずときにはこれらの投与量割合より多量、または少量に必要があり、そして処置される人間及び動物対象物の性質及び体重、この対象物の処置に対する個々の反応、活性成分を投与する際の調剤の型及び投与の実施形態、及びそれ

を投与する際の病気の進行時点又け投与間隔により特にそうする必要がある。ばつて希望する結果を得るためにはある場合には上記の最少投与量割合より少量を使用することて充分であり、一方他の場合には上記の上限を越えなければならない。より多量を投与する場合にはそれらを1日にわたつて数回にわけて分割投与することが推奨される。

飼料添加物として使用するときには本発明の化合物は動物用飼料及び本発明の化合物から成る半固形飼料の形で又は飲料水と共に与えられることができる。このことによりグラム陽性又はグラム陰性の細菌による感染を防ぐことが可能となり、そして同時に飼料のより有効な利用が達成される。新規本ペニシリンは、抗菌効果を増大させるために他の物質と一緒にすることもできる。効果の増

- 57 -

SBA : 75 容量%のセカンダリーブタノール

18.5 容量%の90%強度蟻酸

11.5 容量%の水

SBN : 85 容量%のセカンダリーブタノール

15 容量%の10%強度アンモニア

PEW : n-プロパノール/酢酸エチル/水

(4:3:3)

CMA : 95 容量%のクロロホルム

5 容量%のメタノール

3 容量%の水酢酸

n-ブタノール及び2N酢酸の混合物(9.5:5 容量比)中に5%強度のニンヒドリンを含んでいる溶液を噴霧し乾燥容器中で簡単に加熱(80~100°C)することにより遊離アミノ基を有している化合物が可視化される。しかしながらより

- 59 -

特開 昭49-87692(17)

大は例えばイソキサゾリル-ペニシリンの添加により本発明の化合物の分解を抑制することによつてももたらすことができる。

製 造 例

下記の例は本発明に従う方法による本発明に従う化合物の製造を説明するものである。

ペニシリンのβ-ラクタム含量はヨウ素滴定により測定し、してある場合にはIR分光器により測定する。

一般式XI~XVの全てのN-アシル化芳香族アミノ酸はシリカゲルF-254(Messrs. Merck, Darmstadt)を用いてのDC板上の薄層クロマトグラフィーにより試験した。

泳動剤として下記のものを使用した:

- 54 -

しばしば塩素/トリジン反応——ターシャリーブチル次亜塩素酸塩を噴霧しそして次に(簡単に加熱した後に)酢酸を含有しているn-トリジン及び塩化カリウムの溶液を噴霧する——が使用される(文献: R. H. Mazur, H. W. Ellis 及び P. S. Cannaratu, *J. biol. Chemistry* 287, 1619 (1962) 及び E. Von Arx 及び K. Neher, *J. Chromatogr. (Amsterdam)* 12, 329 (1968))。

ここに記されている全ての中間生成化合物及びペニシリン誘導体はそれらの構造に相当するIRスペクトルを示した。

全ての化合物を分布系として石油エーテル/酢酸エチル/ジメチルホルムアミド/水(3:7:5:5)を使用して29時間におよび分折的向

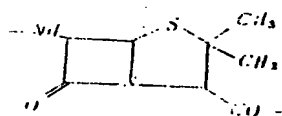
然并無。

ペニシリンの *NMR* スペクトルは C_2D_5OD 溶液中で記録した。

元素分析結果を計算する際にはペニシリンの水合物を考慮すべきである。

細菌菌株に対する反応用に引用されている数字
(11/40) は 24 時間の培養後に試験管内希釈試
液中での減少阻止濃度である。

上記の製造例において「APS」とはアミノベニジラン酸を指す。



今亦幸。

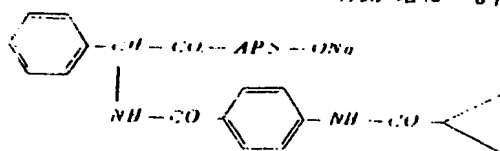
7. 1.

より pH 値 = 7.5 ~ 7.8 の間に保つた。結合物を 0 ~ 5 分程度において 30 分間煮沸し、そして次に至端で 2.5 時間煮沸し、その間に pH 値は少量の 2 N 水酸化ナトリウム溶液を添加することにより 7.5 に保つた。結合物を溶液除去した後に粘性物質があり、それを 300 倍の水中に溶解し、そして酢酸エチルで 1 回抽出した。

水相を分離し、0°Cに冷却し、250 mlの酢酸エチルで振盪しそして2N HClを用いてpH値2.0まで調整した。有機相を分離しそして水相を80 mlの酢酸エチルで2回以上抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にしそして中性となるまでで水洗浄しそして冷蔵庫中で Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を蒸発させた後に軽い残炭生成物が残り、それを80 mlの熱水メタノール中で抽出しそして等

- 3 -

特開 昭49— 87692(1C)



(1) 1.5 g (0.027 mol) のナトリウム
 α-アミノベンジルペニシリン-ナトリウムア
 ジペシリン又はナトリウムβ-(α-アミノフェ
 ニル)-ε-カルアミノ-β-ペニシラネート) を20
 mlの水が添加されている100 mlのEG中溶解
 した、反応混合物を0~5℃の間に冷却した後
 、40 mlのEG中に溶解されている7.5 g
 (0.0336 mol) の4-シクロプロパン-カル
 ボニルアミノ-ベンゾイルクロライドを水/水で
 冷却しながら30分間反応させた後、時々攪拌してし
 て2.5 ml濃塩化ナトリウムを同時に添加することとす

- 2 -

混合の、メタノール含有エタノール中のナトリウムジ-エチル-ヘキサノエートの1モル溶液で処理した、溶液を真空中でしばらく乾燥乾燥して、残渣を90%の無水メタノール及び80%の無水エーテルから再結晶させた。

ナトリウムアンピシリンに関する収率: 0.4 g
(62.5%) のナトリウム α - (4 - シクロ
プロパンカルボニルアミノ - ベンゾイルアミノ)
- ベンジルペニシリン

9 - ラク タム 含 量 : 9 1.7 %

$$C_{12}H_{27}N_5O_6 \cdot SN_2 \cdot 1.5H_2O \quad (576.6)$$

計算値： $\bar{C} = 5.624$ $H = 4.89$ $N = 9.72$

S 5.5.8

※ 想値 : C 5 5.2 H 5.2 N 9.2

5. 6. 0)

- 134 -

C) 4-シクロプロパンカルボニルアミノ

-安息香酸

20g (0.146 モル) の α -アミノ安息香酸 (PAB) を 80 ml の THF 中に溶解し、次いで 20.4g (0.146 モル) のトリエチルアミンを溶液に加えた。その後 40 ml の THF 中の 22.5g (0.218 モル) のシクロプロパンカルボニルクロライドを氷で冷却しながら徐々に滴下した。滴下添加終了時にさらに 9.4 ml のトリエチルアミンを稀薄液 (pH = 7~8) 中に全て加えて加えた。反応溶液を室温で 5 時間沸とうさせ、次で室温に冷却し、その後溶液を真空中で蒸留して去した。残留している残物を水中に溶解し、pH を 2 まで調整して生成した溶液を 2 N HCl で酸化 (pH 2.0) とした。残物を別し、真空中で水相を

- 55 -

収率: 11.5g (73%)

 $C_{11}H_{13}ClNO_2$ (228.7)

計算値: C 59.06 H 4.51 N 0.26

Cl 15.85

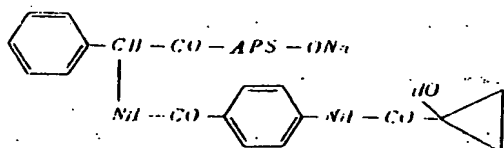
元素値: C 58.01 H 4.8 N 0.5

Cl 15.5

IR シグナル δ : 1.0 ~ 1.3 ppm (5 H)

7.6 ~ 8.2 ppm (4 H)

例 2.



A) 結 合

B に従って製造した不斉炭素を有する無水物の

- 57 -

洗浄し、最後にろ液中で乾燥した。それを

THF/石油エーテルから再結晶させた。

収率: 28.0g (98.6%)

 $C_{11}H_{11}NO_2$ (205.2)

計算値: C 64.39 H 5.40 N 0.82

元素値: C 64.9 H 5.6 N 0.0

D) 4-シクロプロパンカルボニルアミノ

-ベンゾイルクロライド

12g (0.0585 モル) の 4-シクロプロパンカルボニルアミノ-安息香酸を 3.5g の分析級のベンジン中に溶解させた。混合物を 17g の塩化チオニル及び 0.2 ml の THF をとり口において液体の発生が停止するまで数時間処理した。溶液を真空中で蒸留して、残物を THF 中に溶解し、さらに真空中で蒸留して、

- 56 -

混合物を -15℃ においてやりり冷却されている。次に従って製造したアミン成分の溶液で処理した。混合物を -15℃ から +15℃ に徐々に上昇する温度で一晩攪拌した。次の日に溶液を真空中で除去し (浴温 20℃)、残物を 300 ml の水と共に煮沸し、そしてこれにより製造した溶液を酢酸エチルで抽出した。水相を 0℃ に冷却し、200 ml の酢酸エチルで撹拌してして 2 N HCl で酸化して、水相を一度に 100 ml の酢酸エチルで 2 回以上抽出し、有機相抽出物を一緒にし、水で充分洗浄し、その後冷感液中で Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過後に溶液を真空中で濃縮し、等量の、メタノール含有エーテル中のナトリウム 2-エチルヘキサノエートの 1 モル溶液と反応させ、混合物を 0℃ で 10 分間放置した。その後溶液を

- 53 -

β-ラクタム含量: 98.8%

NMR シグナル δ: 1.1~1.4 (4H)、

1.5 (6H)、4.1 (1

H)、4.2 (1H)、

5.5 (2H)、5.9 (1

H)、7.8~7.4 ppm

(9H)。

蒸留除去し、生成した半固体物質を90℃の分析級のメタノール及び600℃の分析級のエーテルから再沈でんさせ、濾別し、乾燥器中で P_2O_5 上で高真空を用いて5時間乾燥した。

カルボキシル成分Bに関する収率: 8.4g

(70.5%)のナトリウムD-α-(4-シクロプロパンカルボニル-アミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン

 $C_{25}H_{27}N_5O_7SNa \cdot 2H_2O$ (810.6)

計算値: C 58.11 H 5.11 N 9.17

S 5.26

実測値: C 52.5 H 5.9 N 8.8

S 5.5

- 69 -

のN-メチル-モルホリンを加え、その後-15℃に冷却した後に2.1g (0.0218モル)のクロロ環状エチルエステルを加え、そして混合物を-15~-10℃において攪拌した。

C) アミン成分の製造

4.7g (0.025モル)のD-α-アミノベンジルペニシリン (=アンピシリン)を70℃の Na_2CO_3 及び5.8g (0.04モル)のトリエチルアミン中に無水 Na_2SO_4 の存在下で-10℃において懸濁させ、次に混合物を室温において1.5時間攪拌した。その後溶液を濾過して Na_2SO_4 を除き、-10℃において次の反応段階用に貯蔵した。

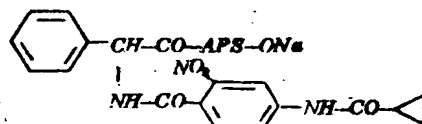
- 71 -

B) カルボキシル成分の活性化

4.6g (0.0208モル)の4-(1-ヒドロキシシクロプロパンカルボニルアミノ)-安息香酸を20mlの無水DMF及び40mlの無水THF中に溶解させ、そして2.35g (0.021モル)

- 70 -

例 8



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

混合無水物法により2.9g (0.0116モル)の4-シクロプロパンカルボニルアミノ-2-ニトロ-安息香酸、1.4g (0.0125モル)のN-メチルモルホリン及び1.2g (0.0125モル)のクロロ環状エチルエステルから合成した。

4.89g (0.014モル)のアンピシリン及び8.14g (0.0224モル)のトリエチルアミンをアミン成分として使用した。

収率: 5.1g (74%)のナトリウムD-α-

- 72 -

(4-シクロプロパン-カルボニルアミノ-2-
ニトロベンゾイルアミノ)-ベンジルベニリン
 $C_{27}H_{24}N_4O_6 \cdot 2H_2O$ (6896)

計算値: C 50.70 H 4.72 N 10.95 S 5.02

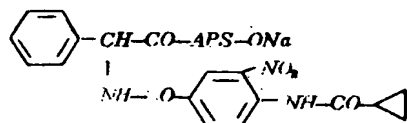
実測値: C 51.0 H 6.1 N 10.0 S 5.7

β -ラクタム含量: 98.2%

B) 4-シクロプロパンカルボニルアミノ-
2-ニトロ安息香酸

6g (0.088モル) の4-アミノ-2-ニトロ安息香酸をTHF及び水の混合物(1:1)中に溶解させた。溶液を2N NaOHでpH 5に調整しそして室温で25mlのTHF中で8.78g (0.0363モル) のシクロプロパン-カルボニルクロライドと反応させた。反応溶液のpH値をさらに2N水酸化ナトリウム溶液の添加により降

- 73 -



A) このベニリンは例2に記載の如くして
6.32g (0.0252モル) の4-シクロ
プロパンカルボニルアミノ-8-ニトロ-
安息香酸、2.94g (0.0262モル) の
N-メチル-モルホリン、2.52ml (0.0262
モル) のクロル酢酸エチルエステル及び
1.06g (0.0302モル) のアンピシリン
及び8.85ml (0.049モル) のTEA
から製造した。

収率: 1.02g (6.7%) のナトリウムD-α-
(4-シクロプロパン-カルボニルアミノ-8-
ニトロベンゾイルアミノ)-ベンジルベニリン

- 75 -

後には80~85に保つた。85時間の反応時間
後に溶液を次に蒸留除去した。残液を水で希釈し
そして水溶液を酢酸エチルと共に1回ふることに
より抽出しそして最後に2N HClでpH 2.0まで
酸性化した。沈でんした油を酢酸エチルを用いて
の抽出により分離した。酢酸エチル相を蒸留しそ
して乾燥した後に溶液を蒸餾乾燥した。生成物を
酢酸エチル/石油エーテルから再結晶させた。

薄層クロマトグラフィー: PEW, SBA及び
CMA中で単一生産物。

収率: 8.0g (86.4%)

$C_{27}H_{24}N_4O_6$ (2502)

計算値: C 52.81 H 4.08 N 11.20

実測値: C 51.9 H 4.2 N 11.4

例 4

- 74 -

ン

$C_{27}H_{24}N_4O_6 \cdot 2H_2O$ (6896)

計算値: C 50.7 H 4.72 N 10.95 S 5.02

実測値: C 47.8 H 5.0 N 10.1 S 5.8

β -ラクタム含量: 84.9%。

B) 4-シクロプロパンカルボニルアミノ-
8-ニトロ-安息香酸

4.42g (0.0428モル) のシクロプロパン
-カルボニルクロライドを用いての7.0g
(0.0884モル) の8-ニトロ-4-アミノ-
安息香酸のアシル化は例8に記載されている如くし
て実施した。

収率: 6.4g (66.6%)

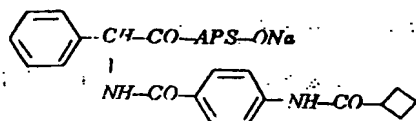
$C_{27}H_{24}N_4O_6$ (2502)

計算値: C 52.81 H 4.08 N 11.20

- 76 -

実測値: C 50.4 H 4.0 N 11.7

例 5



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 5.29g (0.0239モル)の4-シクロ

ブタンカルボニルアミノ安息香酸 2.78ml

(0.0248モル)のN-メチルモルホリン及

び2.38ml (0.0248モル)のクロル酢酸エ

チルエステル、

2) 1.00g (0.0286モル)のアンピシリン

及び6.47ml (0.0462モル)のトリエチ

ルアミン

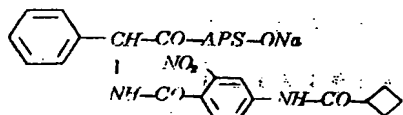
から製造した。

- 77 -

計算値: C 65.75 H 5.98 N 6.89

実測値: C 64.2 H 6.0 N 6.1

例 6



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 5.5g (0.0208モル)の4-シクロブ

タンカルボニルアミノ-2-ニトロ安息香酸

2.46ml (0.0222モル)のN-メチルモルホ

リン及び2.11ml (0.0222モル)のクロル酢

酸エチルエステル、

2) 8.72g (0.025モル)のアンピシリン

及び5.6ml (0.04モル)のトリエチルアミン

から製造した。

- 79 -

特開 昭49-87692(22)

収率: 11.6g (84.7%)のナトリウムD-α

- (4-シクロブタンカルボニルアミノベンゾイ

ルアミノ)-ベンジルペニシリン

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60.8648)

計算値: C 55.26 H 5.46 N 9.20 S 5.28

実測値: C 54.5 H 6.4 N 8.8 S 5.8

β-ラクタム含量: 97.7%

B) 4-シクロブタンカルボニルアミノ安息

香酸は例8に記載されている如くして7.05g

(0.0514モル)のp-アミノ安息香酸

(PAB)及び6.4g (0.054モル)の

シクロブタンカルボン酸クロライド

から製造した。

収率: 6.7g (59.4%)

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$ (21.8248)

- 78 -

収率: 8.8g (68.8%)のナトリウムD-α

- (4-シクロブタンカルボニルアミノ-2-ニ

トロベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン、

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (65.8648)

計算値: C 51.45 H 4.98 N 10.71 S 4.91

実測値: C 52.4 H 5.8 N 10.1 S 5.8

β-ラクタム含量: 91.0%

B) 4-シクロブタンカルボニルアミノ-2

-ニトロ安息香酸は例8に記載の如くし

て1.09g (0.06モル)の4-アミノ

2-ニトロ安息香酸及び7.88g (0.066

モル)のシクロブタンカルボン酸クロライ

ド

から製造した。

収率: 8.8g (生成物は酢酸エチル/石油エーテ

- 80 -

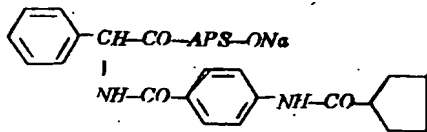
ルから再結晶された)。

$C_{14}H_{14}N_2O_6$ (264240)

計算値: C 54.56 H 4.58 N 10.60

実測値: C 54.2 H 4.9 N 10.60

例 7



A) 81g (0.0323モル)の4-シクロ
ペンタン-カルボニルアミノベンゾイルク
ロライドを例1に記載の如くして1.00g
(0.0269モル)のナトリウムD-α-
アミノベンジルペニシリン(ナトリウムア
ンピシリン)と反応させた。

収率: 14g (88.5%)のナトリウムD-α-

- 81 -

25.9g (0.111モル)の4-シクロペンタ
ン-カルボニルアミノ安息香酸を CH_2Cl_2 の存在
下で室温下で沸とうさせながら12.1g (0.166
モル)の塩化チオニルを用いて酸クロライドに転
化した。

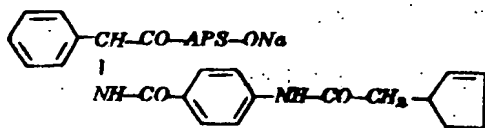
収率: 26g (94%)

$C_{14}H_{14}N_2O_6$ (251718)

計算値: C 62.08 H 5.61 N 5.57 Cl 14.98

実測値: C 62.4 H 5.6 N 5.6 Cl 14.8

例 8



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 5.55g (0.0289モル)の4-(2-

- 83 -

(4-シクロペンタン-カルボニルアミノ)-
ベンジルペニシリン。

B) 4-シクロペンタンカルボニルアミノ-

安息香酸は例1Bに記載されている如くして

31.5g (0.28モル)のp-アミノ安息

香酸及び17.8g (0.28モル)のシクロ

プロパンカルボン酸クロライドからトリエ

テルアミンの存在下で製得できた。

収率: 31.8g (59.5%)、生成物はTHF/
石油エーテルから再沈でんさせた。

$C_{14}H_{14}N_2O_6$ (288270)

計算値: C 66.98 H 6.48 N 6.00

実測値: C 66.4 H 6.6 N 5.8

C) 4-シクロペンタンカルボニルアミノ-
ベンゾイルクロライド

- 82 -

シクロペンタン-1-アセトアミド)-安息香
酸、27.8g (0.0248モル)のN-メチル
モルホリン及び23.8g (0.0248モル)の
タロル機酸エチルエステル、

2) 1.00g (0.0286モル)のアンピシリ
ン及び6.47g (0.0462モル)のトリエ
テルアミンから製造した。

収率: 1.00g (70%)のナトリウムD-α-
(4-[2-シクロペンタン-1-アセトアミド
-ベンゾイルアミノ])-ベンジルペニシリン、

$C_{14}H_{14}N_2O_6$ 2H₂O (6847)

計算値: C 56.78 H 5.56 N 8.88 S 5.06

実測値: C 56.7 H 5.7 N 8.1 S 4.5

β-ラクトム含量: 98.2%

B) 4-(2-シクロペンタン-1-アセト

- 84 -

アミド) - 安息香酸は例8に記載の如くして825g (0.06モル) のp-アミノ安息香酸及び95g (0.067モル) の2-シクロペンテン-1-アセチルクロライドから製造した。

収率: 188g (90.5%)

薄層クロマトグラム: 単一物質、PEW、SBM及び

MCA中で(ニンヒドリン陰性)

$C_{24}H_{20}NO_4$ (245.8)

計算値: C 68.56 H 6.16 N 5.71

実測値: C 68.0 H 5.7 N 5.8

NMRシグナル: $\delta = 7.7 \sim 8.1$ (4H),

5.8 (2H), 2.5 (2H), 2.0 ~ 2.4 ppm

(5H)。

- 85 -

- [4-(3-シクロペンチルプロピオニルアミノベンゾイルアミノ)] - ベンジルペニシリン

$C_{24}H_{20}N_2O_4 \cdot 3H_2O$ (558.7)

計算値: C 55.68 H 5.18 N 9.38 S 4.31

実測値: C 54.6 H 6.1 N 7.8 S 5.4

β -ラクトム含量: 89.3%

B) 4-(3-シクロペンチルプロピオニルアミノ) - 安息香酸は例8に記載の如くして963g (0.07モル) のp-アミノ安息香酸及び124g (0.077モル) の3-シクロペンチルプロピオニルクロライド

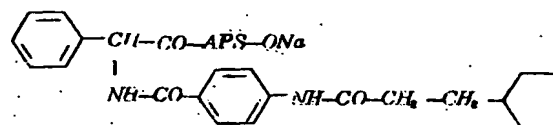
から製造した。

収率: 120g (65.6%)

$C_{24}H_{20}NO_4$ (261.8)

計算値: C 68.95 H 7.33 N 5.86

- 87 -



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 884g (0.0289モル) の4-(3-シクロペンチルプロピオニルアミノ) - 安息香酸、

278ml (0.0248モル) のN-メチルモルホリン及び288ml (0.0248モル)

のクロル酢酸エチルエステル、

2) 100g (0.0286モル) のアンピシリン及び647ml (0.0462モル) のトリエチルアミン

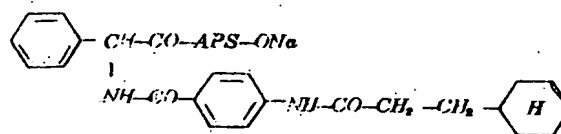
から製造した。

収率: 108g (78.5%) のナトリウムD- α

- 86 -

実測値: C 68.8 H 7.5 N 5.4

例 10.



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 66g (0.024モル) の4-(3-シクロヘキサチルプロピオニルアミノ) - 安息香酸、

278ml (0.0248モル) のN-メチルモルホリン及び288ml (0.0248モル) のクロル酢酸エチルエステル、

2) 100g (0.0286モル) のアンピシリン及び647ml (0.0462モル) のトリエチルアミン

から製造した。

- 88 -

収率：10.8% (6.95%) のナトリウムD-α-
 -[4-(8-シクロヘキサン-プロピオニルア
 ミノ)-ベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

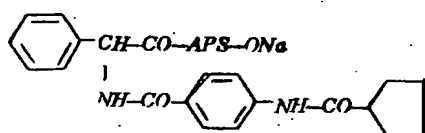
ルから再結晶された)。

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ (264.240)

計算値：C 54.56 H 4.58 N 10.60

実測値：C 54.2 H 4.3 N 10.60

例 7



A) 8.1g (0.0323モル) の4-シクロ
 ペンタン-カルボニルアミノベンゾイルク
 ロライドを例1に記載の如くして10.0g
 (0.0269モル) のナトリウムD-α-
 アミノベンジルペニシリン(ナトリウムア
 ンピシリン)と反応させた。

収率：1.4g (8.85%) のナトリウムD-α-

- 81 -

2.59g (0.111モル) の4-シクロペンタ
 ン-カルボニルアミノ安息香酸を CH_2Cl_2 の存在
 下で還流下で沸とうさせながら12.1g (0.166
 モル) の塩化チオニルを用いて酸クロライドに転
 化した。

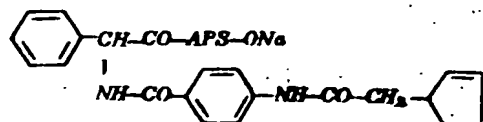
収率：2.6g (9.4%)

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ (264.240)

計算値：C 54.56 H 4.58 N 10.60 Cl 1.80

実測値：C 54.4 H 4.6 N 10.6 Cl 1.80

例 8



特開 昭49-87692(25)

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ (264.240)

計算値：C 54.56 H 4.58 N 10.60

実測値：C 54.9 H 4.7 N 10.42

特開 昭49-87692(23)

(4-シクロペンタン-カルボニルアミノ)-
 ベンジルペニシリン。

B) 4-シクロペンタンカルボニルアミノ-

安息香酸は例1Bに記載されている如くして
 8.15g (0.23モル) のp-アミノ安息
 香酸及び1.78g (0.23モル) のシクロ
 プロパンカルボン酸クロライドからトリエ
 テルアミンの存在下で製造できた。

収率：3.18g (5.95%)、生成物はTHF/
 石油エーテルから再沈でんさせた。

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ (264.240)

計算値：C 54.56 H 4.58 N 10.60

実測値：C 54.4 H 4.6 N 10.58

C) 4-シクロペンタンカルボニルアミノ-
 ベンゾイルクロライド

- 82 -

シクロペンタン-1-アセトアミド)-安息香
 酸、2.78g (0.0248モル) のN-メチル
 モルホリン及び2.88g (0.0248モル) の
 クロル機酸エチルエステル。

2) 10.0g (0.0286モル) のアンピシリン
 及び8.47g (0.0462モル) のトリエ
 テルアミンから製造した。

収率：1.00g (7.0%) のナトリウムD-α-

(4-[2-シクロペンタン-1-アセトアミド-
 -ベンゾイルアミノ])-ベンジルペニシリン、

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ SMF. 2H₂O (684.7)

計算値：C 54.56 H 4.58 N 10.60 S 1.80

チルモルホリン及び23ml(0.024モル)の
クロル酢酸エチルエステル、

2) 10g(0.0286モル)のアンプシリン
及び645ml(0.046モル)のトリエチル
アミン

から製造した。

収率：88g(60.7%)のナトリウムD-α-
[4-(3-シクロヘキセン-1-カルボニルア
ミノ-ベンゾイルアミノ)]-ベンジルペニシリ
ン

$C_{26}H_{30}N_2O_4 \cdot NaCl \cdot 2H_2O$ (634.7)

計算値：C 56.78 H 5.56 N 8.83 S 5.06

実測値：C 56.5 H 5.5 N 7.7 S 4.4

β-ラクタム含量：72.8%

B) 4-(3-シクロヘキセン-1-カルボ

- 93 -

ブタンカルボニルアミノ安息香酸、30g

(0.0268モル)のメチルモルホリン及
び258ml(0.0268モル)のクロル酢酸エ
チルエステル、

2) 112g(0.0322モル)のアンプシリ
ン及び72ml(0.0515モル)のトリエチル
アミン

から製造した。

収率：120g(73.0%)のナトリウムD-α-
-(4-シクロヘブタン-カルボニルアミノ-ベ
ンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリ

$C_{28}H_{36}N_2O_4 \cdot NaCl \cdot 3H_2O$ (668.7)

計算値：C 55.68 H 6.18 N 8.88 S 4.80

実測値：C 54.8 H 6.2 N 8.0 S 4.4

β-ラクタム含量：92.8%

- 95 -

特開 昭49-87692(2c)

ニルアミノ)-安息香酸は例8に記載の如
くして12g(0.0875モル)のp-ア
ミノ安息香酸及び13.9g(0.0968モ
ル)の3-シクロヘキセン-1-カルボン
酸クロライドから製造した。

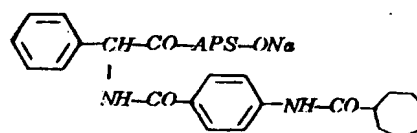
収率：172g(80.5%)

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (245.3)

計算値：C 68.56 H 6.16 N 5.71

実測値：C 67.2 H 5.9 N 5.2

例 13



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 20g(0.0268モル)の4-シクロヘ

- 94 -

B) 4-シクロヘブタンカルボニルアミノ安

息香酸は例8に記載の如くして55.5g

(0.0405モル)のp-アミノ安息香酸

及び8.7g(0.0425モル)のシクロヘ

ブタンカルボン酸クロライドから製造した。

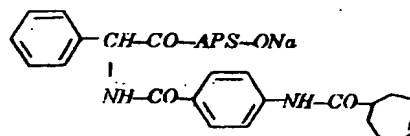
収率：89g(94.0%)

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (261.8)

計算値：C 68.95 H 7.38 N 5.36

実測値：C 67.0 H 7.4 N 5.2

例 14



A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 60g(0.0281モル)の4-(4-シ

- 96 -

クロヘブテン-1-カルボニルアミノ)-安息香酸、2.69 ml (0.024 モル) の *N*-メチルモルホリン及び2.8 ml (0.024 モル) のクロル酢酸エチルエステル、

2) 9.69 g (0.0277 モル) のアンピシリン及び6.26 ml (0.0477 モル) のトリエチルアミン

から製造した。

収率：1.11 g (7.8 %) のナトリウム *D*-α-[4-(4-シクロヘブテン-1-カルボニルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

$C_{21}H_{26}N_4O_6 \cdot NaCl \cdot 2H_2O$ (64.87)

計算値：C 57.40 H 5.75 N 8.64 S 4.96

実測値：C 56.8 H 6.1 N 7.7 S 4.8

- 97 -

A) このペニシリンは例2に記載の如くして

1) 6.58 g (0.0289 モル) の4-[ピシクロ(2,2,1)ヘブチ-2-イル-アセトアミド]-安息香酸、2.78 ml (0.0248 モル) の *N*-メチルモルホリン及び2.88 ml (0.0248 モル) のクロル酢酸エチルエステル、

2) 1.00 g (0.0286 モル) のアンピシリン及び8.47 ml (0.0467 モル) のトリエチルアミンから製造した。

収率：9.8 g (62 %) のナトリウム *D*-α-[4-(2-ノルボルニル-アセトアミド)-ベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

$C_{21}H_{26}N_4O_6 \cdot NaCl \cdot 3H_2O$ (68.08)

計算値：C 56.56 H 6.07 N 8.28 S 4.72

実測値：C 54.9 H 5.9 N 8.7 S 5.7

- 98 -

β-ラクタム含量：77.2 %

B) 4-(4-シクロヘブテン-1-カルボニルアミノ)-安息香酸は例8に記載の如くして4.45 g (0.0824 モル) の *p*-アミノ安息香酸及び5.7 g (0.0859 モル) の4-シクロヘブテン-1-カルボン酸クロライドから製造した。

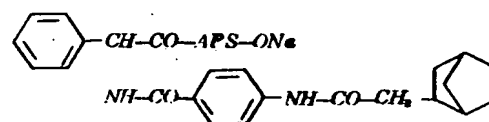
収率：6.8 g (75 %)

$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (259.8)

計算値：C 69.48 H 6.61 N 5.40

実測値：C 67.8 H 6.5 N 4.8

例 15



- 98 -

β-ラクタム含量：100 %

B) 4-[ピシクロ-(2,2,1)-ヘブチ-2-イル-アセトアミド]-安息香酸は例8に記載の如くして9.63 g (0.07 モル) の *p*-アミノ安息香酸及び1.82 g (0.077 モル) のピシクロ(2,2,1)ヘブチ-2-イル-アセチルクロライドから製造した。

収率：1.74 g (9.12 %)

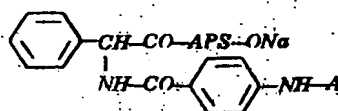
$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (278.3)

計算値：C 70.82 H 7.02 N 5.12


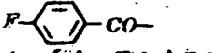
実測値：C 67.1 H 7.2 N 5.0

- 100 -

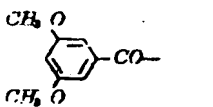
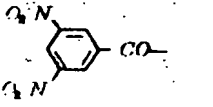
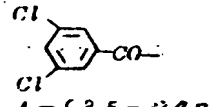
第 8 表



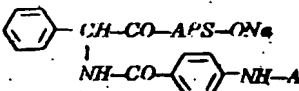
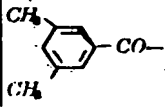
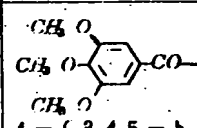
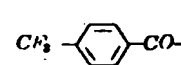
例16及び26の化合物は酸クロライド法により製造し、そして例25の化合物は活性化されたエステル4-ベンゾイルアミノ-安息香酸1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルを介して製造した。全ての他の例は混合無水物法により合成した。

| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | A | 収率 % | β-ラクタム 含有 % | 分 析 値 | | | |
|---|---|------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | 計 算 値 C | 測 定 値 H | 測 定 値 N | 測 定 値 S |
| 16 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ 1 H_2O (6427) B) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (2718) |  | 714 | 668 | 5794 | 486 | 872 | 499 |
| | 4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-安息香酸 | 845 | | 582 | 57 | 84 | 49 |
| | | | | 6641 | 488 | 516 | |
| | | | | 665 | 48 | 50 | |
| 17 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_4\text{SNa}$ 2 H_2O (6486) B) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_4$ (2592) |  | 666 | 100 | 5558 | 466 | 862 | 495 |
| | 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-安息香酸 | 822 | | 558 | 56 | 86 | 56 |
| | | | | 6488 | 399 | 541 | |
| | | | | 611 | 88 | 82 | |

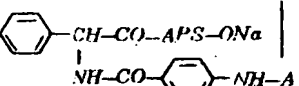
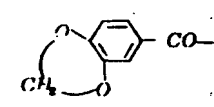
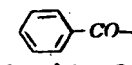
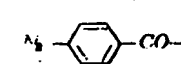
-101-

| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | A | 収率 % | β-ラクタム 含有 % | 分 析 値 | | | | |
|---|---|------|----------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | | | 計 算 値 C | 測 定 値 H | 測 定 値 N | 測 定 値 S | 測 定 値 Cl |
| 18 A) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ 2 H_2O (6907) B) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (3013) |  | 762 | 100 | 5564 | 511 | 811 | 465 | |
| | 4-(3,5-ジメトキシベンゾイルアミノ)-安息香酸 | 100 | | 541 | 52 | 76 | 52 | |
| | | | | 6879 | 502 | 465 | | |
| | | | | 685 | 54 | 88 | | |
| 19 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ 1 H_2O (7026) B) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (3012) |  | 806 | 100 | 5129 | 388 | 1197 | 457 | |
| | 4-(3,5-ジニトロベンゾイルアミノ)-安息香酸 | 500 | | 512 | 47 | 105 | 46 | |
| | | | | 5077 | 274 | 1268 | | |
| | | | | 517 | 40 | 182 | | |
| 20 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ 2 H_2O (69849) B) $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (2101) |  | 784 | 752 | 5151 | 418 | 801 | 459 | 1018 |
| | 4-(3,5-ジクロロベンゾイルアミノ)-安息香酸 | 64 | | 506 | 42 | 75 | 44 | 96 |
| | | | | 5428 | 292 | 452 | | 2286 |
| | | | | 531 | 29 | 89 | | 281 |

-102-

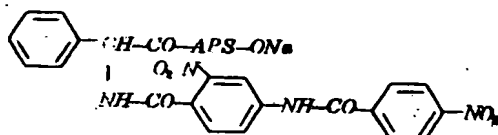
| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | A |  | | 分析 値 | | | |
|---|--|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| | | 収率 % | β -ラクタム 含量 % | 計 算 値 / C | H | N | S |
| 21 A) $C_{21}H_{15}N_2O_4SNa$ 2 H_2O (6587) B) $C_{21}H_{15}NO_4$ (2553) |  4-(3,5-ジメチルベンゾイルアミノ)-安息香酸 91.8 | 74 | 967 | 5885 579 7186 688 | 551 61 561 56 | 850 80 520 43 | 488 52 |
| 22 A) $C_{22}H_{16}N_2O_4SNa$ 2 H_2O (7207) B) $C_{22}H_{16}NO_4$ (8813) |  4-(2,4,6-トリメトキシベンゾイルアミノ)-安息香酸 94.6 | 883 | 729 | 5499 541 6168 618 | 518 60 517 52 | 778 75 423 39 | 445 45 |
| 28 A) $C_{28}H_{18}F_3N_2O_4SNa$ 2 H_2O (6987) B) $C_{28}H_{18}F_3NO_4$ (3092) |  4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-安息香酸 58.0 | 478 | 848 | 5829 526 5825 582 | 483 56 326 36 | 802 77 453 40 | 460 57 |

- 103 -

| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | A |  | | 分析 値 | | | |
|---|---|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|-----------|
| | | 収率 % | β -ラクタム 含量 % | 計 算 値 / C | H | N | S |
| 24 A) $C_{24}H_{16}N_2O_4SNa$ 2 H_2O (6747) B) $C_{24}H_{16}NO_4$ (2858) |  4-2,4-(メチレンジオキシ)-ベンゾイルアミノ-安息香酸 89 | 455 | 650 | 5518 544 6815 625 | 468 51 389 40 | 980 81 491 46 | 476 58 |
| 25 A) $C_{25}H_{18}N_2O_4SNa$ 2 H_2O (6807) B) $C_{25}H_{18}N_2O_4$ (8584) |  4-ベンゾイルアミノ-安息香酸1-ヒドロキ ジーベンゾトリアゾールエステル 84 | 714 | 722 | 5712 588 8702 670 | 495 56 563 42 | 889 94 1565 158 | 509 43 |
| 26 A) $C_{26}H_{18}N_2O_4SNa$ 2 H_2O (6856) B) $C_{26}H_{18}N_2O_4$ (2823) |  4-(4-アジドベンゾイルアミノ)-安息香酸 82.9 | 818 | 905 | 5864 580 5857 596 | 450 48 358 34 | 1460 148 1485 204 | 478 48 |

- 104 -

例 27



A) 上記の化合物は例8に記載の如くして

1) 11.05g (0.088モル) の4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2-ニトロ安息香酸、8.8ml (0.084モル) のN-メチルモルホリン及び8.26ml (0.084ml) のタロル機酸エチルエステル、

2) 14.0g (0.04モル) のアンピシリン及び8.95ml (0.064モル) のトリエチルアミン、

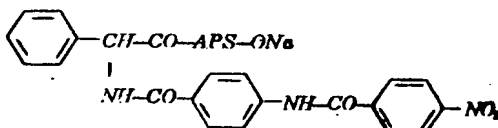
から製造した。

収率：8.8g (86%) のナトリウムD-α-

-105-

実測値：C 51.5 H 2.5 N 12.0

例 28



A) 上記の化合物は例1に記載の如くして150g

(0.0492モル) の4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-ベンゾイルクロライド及び15.2g (0.041モル) のナトリウムアンピシリンから製造した。

収率：20.5g (78.5%) のナトリウムD-α-[4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

$C_{24}H_{20}N_6O_8 \cdot Na_2 \cdot 2H_2O$ (67.87)

計算値：C 53.2 H 4.7 N 13.7 S 4.5

-107-

[4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2-ニトロベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

$C_{24}H_{20}N_6O_8 \cdot Na_2 \cdot 2H_2O$ (72.06)

計算値：C 50.0 H 4.06 N 11.67 S 4.45

実測値：C 49.6 H 4.4 N 11.5 S 5.1

β-ラクタム含量：86.0%。

B) 4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2-

-ニトロ安息香酸は例8に記載の如くして

2.00g (0.11モル) の4-アミノ-2-ニトロ安息香酸及び2.24g (0.121モル) の4-ニトロベンゾイルクロライドから製造された。生成物をTHF/ H_2O から再沈

でんさせた。

収率：2.29g (82.2%)。

計算値：C 50.77 H 2.74 N 12.68

-106-

実測値：C 52.2 H 4.4 N 11.0 S 5.4

β-ラクタム含量：82.8%。

B) 4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-安息香酸は例8から15g (0.11モル) のPAB及び2.68g (0.142モル) の4-ニトロベンゾイルクロライドから製造した。

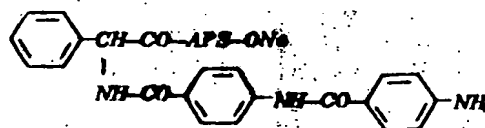
収率：3.01g (96.2%)

$C_{24}H_{20}N_6O_8$ (28.62)

計算値：C 53.76 H 2.53 N 12.78

実測値：C 53.6 H 2.4 N 12.7

例 29



2.0g (0.0188モル) のナトリウムD-α-

-108-

—〔4—(4—ニトロベンゾイル—アミノ—ベン
ゾイルアミノ)—ベンジルペニシリンを2.50
gの無水メタノール中に溶解しそして水素の存在
下で触媒として90gの炭酸カルシウム上の80
gのパラジウム黒を使用して0°～5℃で60分
間水素化した。水素化中に触媒を反応溶液に8回
にわけて20分間隔で加えた。触媒を濾液から分
離しそして濾液を真空中で静かに濃縮乾固した。
残渣を少量のメタノール中に溶解しそして溶液を
無水エーテルで処理した。生成した沈殿を濾別
しそして充分乾燥した。

収率：70g(91.9%)のナトリウムD—α—
〔4—(4—アミノベンゾイルアミノ—ベンゾイ
ルアミノ)—ベンジルペニシリン
 $C_{24}H_{26}N_6O_4 \cdot Na, 2H_2O$ (64.57)。

—109—

から製造した。

収率：10.8g(61.1%)のナトリウムD—α—
—(4—カルバモイルアミノ—ベンゾイルアミノ)—
—ベンジルペニシリン

$C_{24}H_{26}N_6O_4 \cdot Na, 2H_2O$ (56.86)

計算値：C50.61 H4.95 N12.29 S5.64

実測値：C50.7 H5.1 N10.7 S5.9

β—ラクタム含量：9.00%

B) 4—カルバモイル—アミノ安息香酸は20

g(0.146モル)のPAB及び12.5g
(0.154モル)のシアニ化カリウムから製
造した。反応溶液を透明溶液になるまで80°
で撹拌した。溶液を真空中で一晩乾燥しそして
次に2N HClで酸性化した。沈殿を濾別し
そして水と混合している熱いエタノールから

—111—

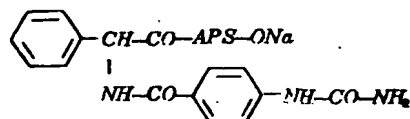
特開 昭49—87692(31)

計算値：C55.81 H5.00 N10.85 S4.97

実測値：C54.7 H5.7 N10.4 S5.2

β—ラクタム含量：6.28%

例 80



A) 上記の化合物は例2に記載の如くして

1) 6g(0.0884モル)のカルバモイルア
ミノ安息香酸、8.74ml(0.0884モル)の
N—メチルモルホリン及び8.72ml(0.0884モ
ル)のクロル酢酸エチルエステル、

2) 1.86g(0.0538モル)のアムピシリン
及び1.2ml(0.0858モル)のトリエチル
アミン、

—110—

再結晶させた。

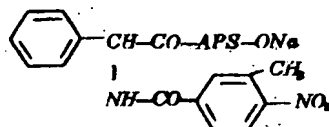
収率：21.8g(88%)

$C_{24}H_{26}N_6O_4$ (180.2)

計算値：C58.82 H4.48 N15.54

実測値：C58.9 H4.6 N15.2

例 81



上記の化合物を例1に記載の如くして1.2g
(0.0824モル)のナトリウムアムピシリン及
び7.08g(0.354モル)の4—ニトロ—8—
メチルベンゾイルクロライドから製造した。
収率：1.26g(78.1%)のナトリウムD—α—
—(4—ニトロ—8—メチル—ベンゾイルアミノ)—

—112—

ーベンジルペニシリン

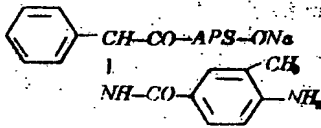
 $C_{20}H_{25}N_5O_4SNa \cdot 1H_2O$ (5525)

計算値: C 52.17 H 4.56 N 10.14 S 5.81

実測値: C 52.0 H 4.6 N 9.8 S 5.9

β-ラクタム含量: 72.2%

例 82



上記の化合物が例29に記載の如くして5g

(0.0094モル)のナトリウムD-α-(4-
ニトロ-8-メチル-ベンゾイルアミノ)-ベン
ジルペニシリンの極微量水素化により製造した。収率: 4.1g (87.0%)のナトリウムD-α-
(4-アミノ-8-メチル-ベンゾイルアミノ)

-113-

ペニシリン

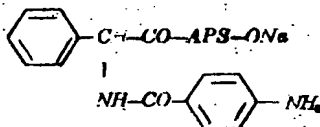
 $C_{16}H_{17}N_5O_4SNa \cdot 1H_2O$ (5385)

計算値: C 51.80 H 4.81 N 10.40 S 5.96

実測値: C 52.0 H 5.2 N 9.4 S 5.5

β-ラクタム含量: 76.8%

例 84



上記の化合物は例29に記載の如くして8.0g

(0.0154モル)のナトリウムD-α-(4-
ニトロ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリ
ンの極微量水素化により製造した。

-113-

ーベンジルーベニシリン

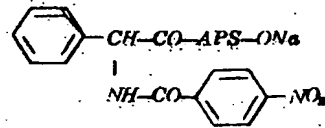
 $C_{20}H_{25}N_5O_4SNa \cdot 2H_2O$ (5408)

計算値: C 52.82 H 5.40 N 10.87 S 5.94

実測値: C 52.7 H 5.8 N 9.5 S 5.4

β-ラクタム含量: 71.9%

例 8R



上記の化合物は例1に記載の如くして1.5g

(0.0408モル)のナトリウムアンピシリン及
び9.75g (0.0526モル)のp-ニトロベン
ゾイルクロライドから製造した。収率: 1.92g (91.5%)のナトリウムD-α-
(4-ニトロ-ベンゾイルアミノ)-ベンジル

-114-

収率: 6.0g (72.8%)のナトリウムD-α-
(4-アミノ-ベンゾイルアミノ)-ベンジルペ
ニシリン: $C_{16}H_{17}N_5O_4SNa \cdot 1H_2O$ (5385)

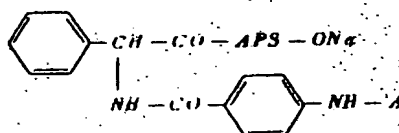
計算値: C 51.80 H 4.81 N 10.40 S 5.96

実測値: C 51.7 H 5.0 N 9.5 S 5.9

β-ラクタム含量: 68.7%

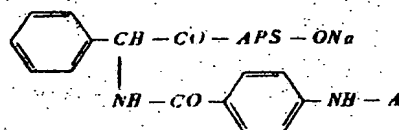
-114-

第 4 表



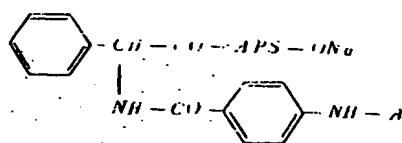
| 製造例番号 | A | 収 率 % | β-ラクタム 含量 % | 分 析 , % | | | |
|---|---|-------|----------------|---------|-------|-------|------|
| | | | | 計 算 値 | 実 測 値 | | |
| B) 原料物質 | | | | C | H | N | S |
| A) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 3 H_2O (674.7) | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ | 80.4 | 95.2 | 56.97 | 5.28 | 8.80 | 4.75 |
| | | | | 56.2 | 5.8 | 8.2 | 5.5 |
| B) $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (267.8) | 4-シナモイル-アミノ安息香酸 | 97.4 | | 71.90 | 4.90 | 5.24 | |
| | | | | 71.6 | 4.7 | 4.7 | |
| A) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 1 H_2O (591.6) | $\text{N}_3-\text{CH}_2-\text{CO}-$ | 78.0 | 87.5 | 50.76 | 4.43 | 16.54 | 5.42 |
| | | | | 50.6 | 4.7 | 16.6 | 5.4 |
| B) $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ (220.2) | 4-アジドアセチル-アミノ安息香酸 | 98.2 | | 49.09 | 3.67 | 25.45 | |
| | | | | 48.8 | 3.5 | 25.0 | |
| A) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 1 H_2O (587.6) | $\text{N}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ | 88.8 | 71.0 | 51.57 | 4.66 | 16.19 | 5.80 |
| | | | | 51.6 | 5.6 | 15.3 | 4.9 |
| B) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (284.2) | 4-(2-アジドプロピオニル)-アミノ安息香酸 | 86.0 | | 51.81 | 4.81 | 23.92 | |
| | | | | 51.8 | 4.2 | 23.3 | |

- 117 -



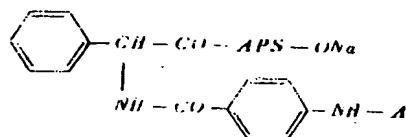
| 製造例番号 | A | 収 率 % | β-ラクタム 含量 % | 分 析 , % | | | |
|---|---|-------|----------------|---------|-------|-------|------|
| | | | | 計 算 値 | 実 測 値 | | |
| B) 原料化合物 | | | | C | H | N | S |
| A) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 2 H_2O (628.6) | $\text{N}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ | 81.0 | 96 | 50.08 | 4.85 | 15.72 | 5.15 |
| | | | | 50.8 | 4.6 | 14.6 | 5.5 |
| B) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (284.2) | 4-アジドプロピオニル-アミノ安息香酸 | 89 | | 51.29 | 4.81 | 23.92 | |
| | | | | 51.8 | 4.2 | 22.5 | |
| A) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 2 H_2O (651.7) | $\text{N}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}-$ | 76.7 | 94.8 | 51.60 | 5.26 | 15.05 | 4.92 |
| | | | | 50.7 | 6.0 | 13.1 | 5.3 |
| B) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ (262.8) | 4-(8-アジド-2,2-ジメチル-プロピオニル)-アミノ安息香酸 | 78.8 | | 54.95 | 5.38 | 21.86 | |
| | | | | 54.0 | 5.4 | 20.7 | |
| A) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ・ 1 H_2O (619.6) | $\text{N}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CO}-$ | 68.1 | 81.6 | 52.84 | 4.88 | 15.82 | 5.18 |
| | | | | 52.2 | 5.3 | 13.1 | 5.3 |
| B) $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$ (248.2) | 4-(8-アジド-8-アミド)-安息香酸 | 70.2 | | 53.24 | 4.88 | 22.57 | |
| | | | | 53.6 | 5.0 | 20.2 | |

- 118 -



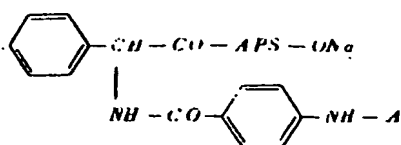
| 製造例番号 組成(分子量) | A | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|---|--|------|----------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | | | | 計 算 C | 値 / H | 実 測 N | 値 S |
| 4 1 A) $C_{24}H_{23}N_5O_5SNa$ · 8 H_2O (572.6) | H-CO- | 63.4 | 58.9 88.8 | 50.85 50.0 | 5.11 5.6 | 9.79 8.4 | 5.6 5.5 |
| B) $C_8H_7NO_2$ (165.15) | 4-ホルミル-アミノ安息香酸 | 53.1 | | 58.25 57.9 | 4.25 4.8 | 8.5 8.8 | |
| 4 2 A) $C_{26}H_{27}N_5O_7SNa$ · 2 H_2O (598.6) | CH ₃ O-CH ₂ -CO- | 43.8 | 88 | 52.17 52.9 | 5.22 5.4 | 9.36 9.0 | 5.86 5.4 |
| B) $C_{10}H_{11}NO_4$ (209.2) | 4-メトキシアセトアミド-安息香酸 | 46.6 | | 57.42 56.9 | 5.30 5.2 | 6.69 6.2 | |
| 4 3 $C_{24}H_{23}N_5O_5SNa$ · 3 H_2O (558.6) | CH ₃ - | 73.3 | 94.0 | 51.61 51.4 | 5.59 5.7 | 10.03 9.4 | 5.75 6.8 |
| 4 4 A) $C_{25}H_{26}N_5O_6SNa$ · 2 H_2O (588.6) | CH ₃ -NH-CO- | 67.2 | 87.3 | 51.46 52.0 | 5.18 6.3 | 11.99 10.5 | 5.50 6.0 |

11)



| 製造例番号 組成(分子量) | A | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|---|-------------------------|------|----------------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| | | | | 計 算 C | 値 / H | 実 測 N | 値 S |
| 4 5 A) $C_{30}H_{25}N_5O_6SNa$ · 2 H_2O (609.6) | NH-CO- | 90.8 | 90.7 | 55.81 55.9 | 5.00 5.9 | 10.85 10.8 | 4.97 5.6 |
| B) $C_{14}H_{12}N_2O_3$ (256.4) | p-フェニルウレイド-安息香酸 | 78.8 | | 65.59 66.1 | 4.78 4.6 | 10.92 10.9 | |
| 4 6 A) $C_{30}H_{27}FN_5O_6SNa$ · 2 H_2O (663.7) | F-NH-CO- | 82.5 | 89.8 | 54.80 54.5 | 4.71 5.8 | 10.55 9.5 | 4.84 4.7 |
| B) $C_{18}H_{11}FN_2O_3$ (274.3) | p-(4-フルオロフェニルウレイド)-安息香酸 | 88 | | 61.30 60.7 | 4.04 4.1 | 10.21 10.0 | |
| 4 7 A) $C_{23}H_{20}N_5O_5S_2Na$ · 2 H_2O (599.7) | CH ₃ -NH-CS- | 70.6 | 86.8 | 50.07 50.6 | 5.04 5.1 | 11.68 10.9 | 10.71 9.3 |
| B) $C_8H_{10}N_4O_2S$ (210.3) | 4-メチルチオウレイド-安息香酸 | | | 51.41 51.7 | 4.79 5.0 | 18.82 18.8 | 15.25 14.6 |

120

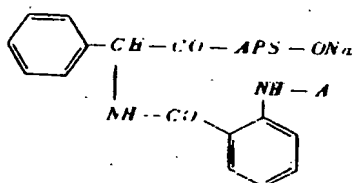


| 製造例番号 A) 組成 (分子量) B) 原料化合物 | A | 収 率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|--|-------------------------------|-------|----------------|---------------|------|------|-------|
| | | | | 計 算 値 / 実 測 値 | | | |
| | | | | C | H | N | S |
| 48 | | | | | | | |
| A) $C_{18}H_{15}N_2O_6S_2Na$ · 2 H_2O (686.7) | | 68.5 | 88.1 | 52.82 | 4.59 | 8.81 | 10.08 |
| | | | | 52.8 | 4.6 | 8.9 | 10.2 |
| B) $C_{18}H_9NO_6S$ (247.8) | 4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)-安息 香酸 | 69.8 | | 58.28 | 8.67 | 5.66 | 12.96 |
| | | | | 57.6 | 8.7 | 5.5 | 12.8 |

注： 製造例35、39、40、41、42、43、46、47及び48は混合無水物
法（製造例2に記載の如きもの）を使用し、そして製造例36、37、38、
44及び45は酸クロライド法を使用した。

- 121 -

第 5 表

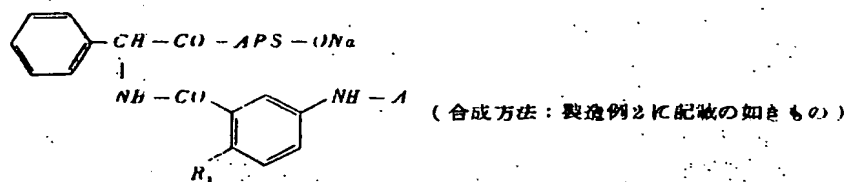


| 製造例番号 A) 組成 (分子量) B) 原料化合物 | A | 収 率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|--|---------------------------|-------|----------------|---------------|------|------|------|
| | | | | 計 算 値 / 実 測 値 | | | |
| | | | | C | H | N | S |
| 49 | | | | | | | |
| A) $C_{17}H_{17}N_2O_6SNa$ · 2 H_2O (594.6) | | 50.5 | 69.1 | 54.54 | 5.25 | 9.42 | 5.40 |
| | | | | 52.9 | 6.8 | 8.0 | 6.2 |
| B) $C_{11}H_{11}NO_2$ (205.2) | 2-シクロプロパンカルボニルアミノ安息 香酸 | 54.7 | | 64.39 | 5.40 | 6.82 | |
| | | | | 68.7 | 5.2 | 7.4 | |
| 50 | | | | | | | |
| A) $C_{18}H_{19}N_2O_6SNa$ · 2 H_2O (608.6) | | 41.7 | 65.3 | 55.26 | 5.46 | 9.2 | 5.28 |
| | | | | 54.7 | 5.6 | 8.7 | 5.7 |
| B) $C_{18}H_{19}NO_6$ (219.2) | 2-シクロブタンカルボニルアミノ安息 香酸 | 69.7 | | 65.75 | 5.98 | 6.89 | |
| | | | | 65.3 | 6.0 | 6.8 | |

製造例49及び50の化合物は混合無水物法に従って製造した。

- 122 -

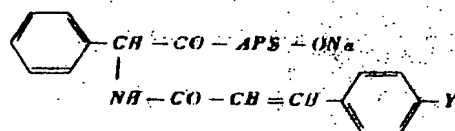
第 6 表



| 製造例番号 A) 組成(分子量) B) 原料化合物 | A | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | | |
|---|--|---------|----------------|---------------|------------|------------|------------|--------------|
| | | | | 計 算 値 / 実 測 値 | C | H | N | S |
| 5 1 A) $C_{27}H_{27}N_4O_8SNa \cdot 2H_2O$ (594.6) B) $C_{11}H_{11}NO_3$ (205.216) | R ₁ : H 8-シクロプロパンカルボニルアミノ安息 香酸 | 86.7 | 81.9 | 54.54 / 54.6 | 5.25 / 6.2 | 9.42 / 9.6 | 5.40 / 6.4 | |
| | | | | 64.89 / 68.8 | 5.40 / 5.6 | 6.82 / 6.9 | | |
| 5 2 A) $C_{28}H_{28}ClN_4O_8SNa$ · 2H ₂ O (648.1) B) $C_{12}H_{12}ClNO_3$ (258.7) | R ₁ : Cl 8-シクロブタンカルボニルアミノ-6- クロル-安息香酸 | 78.6 | 88.7 | 52.29 / 58.1 | 5.02 / 5.5 | 8.71 / 8.0 | 4.99 / 4.8 | 5.51 / 5.2 |
| | | | | 56.82 / 56.8 | 4.77 / 4.8 | 5.52 / 5.8 | | 18.97 / 14.0 |
| 5 8 A) $C_{27}H_{26}ClN_4O_8SNa$ · 1H ₂ O (611.0) B) $C_{11}H_{10}ClNO_3$ (289.7) | R ₁ : Cl 8-シクロプロパンカルボニルアミノ-6- クロル安息香酸 | 82.5 | 88.8 | 58.08 / 52.8 | 4.62 / 5.6 | 9.17 / 8.1 | 5.25 / 5.4 | 5.80 / 5.1 |
| | | | | 55.12 / 55.0 | 4.81 / 4.8 | 5.85 / 5.8 | | 14.79 / 14.4 |

- 123 -

第 7 表

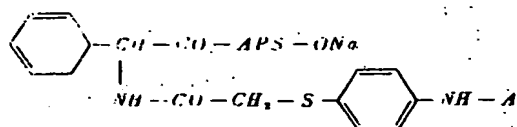


| 製造例番号 A) 組成(分子量) B) 原料化合物 | Y | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|---|------------------------------|---------|----------------|---------------|------------|------------|------------|
| | | | | 計 算 値 / 実 測 値 | C | H | N |
| 5 4 $C_{25}H_{23}N_4O_7SNa \cdot 2H_2O$ (582.6) | NO ₂ - | 82.4 | 82.5 | 51.54 / 52.9 | 4.67 / 5.6 | 9.62 / 9.1 | 5.51 / 5.6 |
| | | | | 58.79 / 58.8 | 5.08 / 5.4 | 9.65 / 9.4 | 5.53 / 5.5 |
| 5 5 A) $C_{26}H_{25}N_4O_8SNa$ · 2H ₂ O (580.6) B) $C_{10}H_9NO_3$ (191.2) | H-CO-NH- | 76.5 | 91.8 | 62.82 / 62.9 | 4.74 / 4.8 | 7.82 / 7.4 | |
| | | | | 56.12 / 56.0 | 5.86 / 5.5 | 9.01 / 8.9 | 5.17 / 5.8 |
| 5 6 A) $C_{25}H_{23}N_4O_8SNa$ · 2H ₂ O (620.7) B) $C_{13}H_{13}NO_3$ (281.3) | 4-シクロプロパンカルボニルアミノ 桂皮酸 | 80.5 | 77.9 | 67.54 / 66.9 | 5.66 / 5.8 | 6.05 / 6.0 | |
| | | | | 66.78 / 57.5 | 5.56 / 5.5 | 8.88 / 9.8 | 5.06 / 5.8 |
| 5 7 A) $C_{26}H_{25}N_4O_8SNa$ · 2H ₂ O (684.7) B) $C_{14}H_{13}NO_3$ (245.8) | 4-シクロブタンカルボニルアミノ桂皮酸 | 78.2 | 88.7 | 68.56 / 67.9 | 6.16 / 6.8 | 5.71 / 5.6 | |
| | | | | | | | |

注：製造例54の化合物は塩クロライド法により製造し、55、56及び57のものは混合無水物法により製造した。

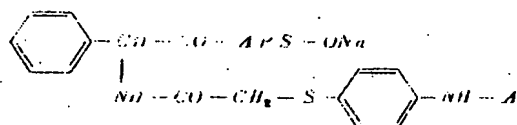
123 -

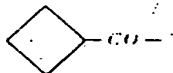
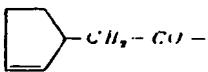
表 8



| 製造例番号 | | 収 率 | | β-ラクタム含量 % | | 分 析 , % | | | |
|--|-------------------------------------|------|--|------------|--|---------------|------|------|-------|
| A) 組成 (分子数) | | % | | % | | 計 算 値 / 実 測 値 | | | |
| B) 原料化合物 | | | | | | C | H | N | S |
| 58 | | | | | | | | | |
| 1) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ · 2 H_2O (766.8) | | 97 | | 96.8 | | 53.25 | 5.13 | 7.31 | 8.37 |
| | | | | | | 54.0 | 5.5 | 6.9 | 8.4 |
| B) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ (377.4) | (4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノフェニルチオ))-酢酸 | | | | | 57.29 | 5.08 | 3.72 | 8.50 |
| | | | | | | 56.1 | 5.0 | 3.3 | 8.0 |
| 59 | | | | | | | | | |
| 1) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ · 1 H_2O (582.6) | | 75.5 | | 100 | | 51.54 | 4.67 | 9.62 | 11.00 |
| | | | | | | 51.9 | 5.1 | 8.7 | 10.5 |
| 2) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ (211.2) | (p-ホルミルアミノフェニルチオ)-酢酸 | | | | | 51.18 | 4.30 | 6.63 | 15.18 |
| | | | | | | 50.9 | 4.4 | 6.7 | 14.9 |
| 60 | | | | | | | | | |
| A) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ · 1 H_2O (622.7) | | 87.5 | | 81.5 | | 54.01 | 5.02 | 9.00 | 10.23 |
| | | | | | | 54.0 | 5.7 | 8.5 | 10.2 |
| B) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ (251.3) | (p-シクロプロパンカルボニルアミノフェニルチオ)-酢酸 | | | | | 57.85 | 5.21 | 5.57 | 12.75 |
| | | | | | | 56.5 | 5.0 | 5.6 | 12.8 |

- 125 -



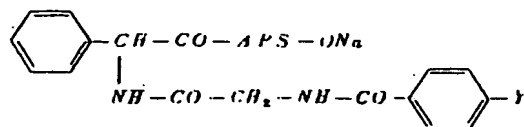
| 製造例番号 | | 分 析 , % | | | | | |
|--|---|---------------|------|---------------|-------------|-------------|----------------|
| A) 組成 (分子量) | | 計 算 値 / 実 測 値 | | | | | |
| B) 原料化合物 | | C | H | N | S | | |
| 61 | | | | | | | |
| A) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ · 1 H_2O (686.7) |  | 73.8 | 9.85 | 54.71 54.7 | 5.22 5.6 | 8.80 8.7 | 10.08 10.1 |
| B) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (265.3) | (p-シクロブタンカルボニルアミノフェニルチオ)-酢酸 | 58.6 | | 58.85 58.9 | 5.70 5.7 | 5.28 4.6 | 12.08 11.99 |
| 62 | | | | | | | |
| A) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ · 1 H_2O (662.8) |  | 52.8 | 9.11 | 56.18 56.6 | 5.32 5.6 | 8.45 8.0 | 9.69 9.6 |
| B) $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (291.4) | [p-(2-シクロペンテン-1-アセチル)-アミノフェニルチオ]-酢酸 | 69.5 | | 61.83 61.0 | 5.83 5.4 | 4.81 4.5 | 11.00 11.0 |



E: 上記5つの全ての製造例に配合基準物法を使用

た。

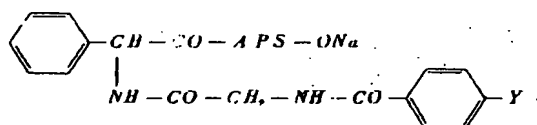
- 126 -



表 9



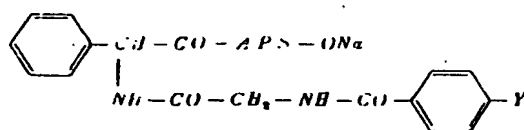
| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | Y | 収 率 % | β -ラクタ ム含量 % | 分 析 , % | | | |
|---|---|----------|-----------------------|----------|----------|----------|--------|
| | | | | 計 算 C | 値 / H | 実 測 N | 値 S |
| 68 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 2 H_2O (611.6) | $\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$ | 66.9 | 91.5 | 51.06 | 4.94 | 11.45 | 5.25 |
| | | | | 52.0 | 4.7 | 11.0 | 6.2 |
| B) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (222.2) | $\text{N}-(p\text{-ホルミルアミノベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 45.3 | | 54.05 | 4.54 | 12.55 | |
| | | | | 53.7 | 4.8 | 12.4 | |
| 64 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 1 H_2O (633.7) |  -CO-NH- | 74.0 | 78.1 | 54.97 | 5.08 | 11.05 | 5.07 |
| | | | | 55.5 | 6.6 | 9.7 | 4.5 |
| B) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262.8) | $\text{N}-(p\text{-シクロプロパンカルボニルアミノ}-\text{ベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 67.4 | | 59.53 | 5.88 | 10.68 | |
| | | | | 59.2 | 5.4 | 10.5 | |
| 65 A) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 2 H_2O (665.7) |  -CO-NH- | 58.6 | 70.2 | 54.23 | 5.45 | 10.52 | 4.82 |
| | | | | 54.8 | 5.9 | 10.1 | 4.7 |
| B) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (276.3) | $\text{N}-(p\text{-シクロブタンカルボニルアミノ}-\text{ベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 68.4 | | 60.86 | 5.83 | 10.14 | |
| | | | | 61.1 | 5.8 | 10.3 | |

- 127 -



| 製造例番号 A) 組成 (分子式) B) 原料化合物 | Y | 収 率 % | β -ラクタ ム含量 % | 分 析 , % | | | |
|---|---|----------|-----------------------|----------|----------|----------|--------|
| | | | | 計 算 C | 値 / H | 実 測 N | 値 S |
| 66 A) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 2 H_2O (679.7) |  -CO-NH- | 96.1 | 89.2 | 54.78 | 5.68 | 10.80 | 4.73 |
| | | | | 54.2 | 5.6 | 10.4 | 5.0 |
| B) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290.3) | $\text{N}-(p\text{-シクロペンタンカルボニルアミノ}-\text{ベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 65.1 | | 62.06 | 6.25 | 9.65 | |
| | | | | 61.4 | 5.9 | 9.4 | |
| 67 A) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 1 H_2O (678.7) |  -CO-NH- | 78.5 | 98.5 | 57.05 | 5.88 | 10.40 | 4.77 |
| | | | | 56.6 | 6.5 | 9.8 | 4.8 |
| B) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (302.8) | $\text{N}-(p\text{-}(1\text{-シクロヘキセン}-1\text{-カルボニル})\text{-アミノベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 61.7 | | 68.58 | 6.00 | 9.27 | |
| | | | | 62.8 | 5.7 | 8.8 | |
| 68 A) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ · 1 H_2O (591.6) | N_2- | 89.8 | 88.1 | 50.76 | 4.80 | 16.08 | 5.27 |
| | | | | 51.6 | 5.1 | 15.6 | 5.2 |
| B) $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (220.2) | $\text{N}-(p\text{-アジドベンゾイル})\text{-グリシン}$ | 31.8 | | 49.09 | 8.67 | 25.45 | |
| | | | | 49.1 | 8.7 | 25.4 | |

- 128 -

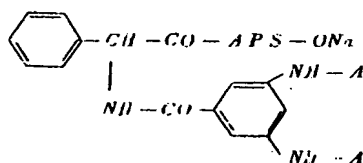




| 製造例番号 | | Y | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|-------------|--|---------------------|---------|----------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| A) 組成 (分子量) | 計 算 値 / 実 測 値 | | | | C | H | N | S |
| B) 原料化合物 | | | | | | | | |
| 69 | | | | | | | | |
| A) | $C_{25}H_{21}N_5O_4SNa$ · 1H ₂ O (595.6) | NO ₂ - | 74.3 | 7.7 | 50.42 50.0 | 4.40 4.9 | 11.76 11.5 | 5.39 5.5 |
| B) | $C_9H_8N_2O_3$ (224.2) | N-(p-ニトロベンゾイル)-グリシン | 56.2 | | 48.22 48.2 | 3.6 3.5 | 12.50 11.7 | |
| 70 | | | | | | | | |
| | $C_{25}H_{20}N_5O_6SNa$ · 2H ₂ O (583.6) | NH ₂ - | 93.0 | 58.7 | 51.46 51.5 | 5.18 5.4 | 12.00 10.9 | 5.50 5.5 |

註： 製造例68～69は混合無水物法を使用した。製造例70は製造例69の化合物の
接触水素化法（製造例29に記載の如きもの）を使用した。

- 129 -

第 10 表

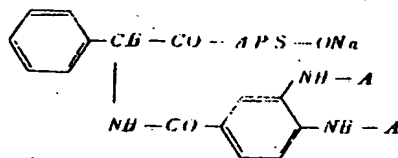



| 製造例番号 | A | 収率 % | β-ラクタ ム含量 % | 分 析 . % | | | |
|--|--|---------|----------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| A) 組成 (分子量) | | | | 計 算 値 / 実 測 値 | | | |
| B) 原料化合物 | | | | C | H | N | S |
| 71 | | | | | | | |
| A) $C_{25}H_{24}N_5O_7SNa$ · 1 H_2O (579.6) | H-CO- | 75.4 | 90.3 | 51.81 51.6 | 4.53 4.9 | 12.08 11.5 | 5.54 5.5 |
| B) $C_9H_8N_2O_4$ (208.2) | 3,5-ビス-ホルミルアミノ-安息香酸 | | | 51.92 51.1 | 3.88 3.9 | 13.46 13.0 | |
| 72 | | | | | | | |
| A) $C_{31}H_{22}N_8O_7SNa$ · 2 H_2O (677.7) |  -CO- | 66.7 | 87.5 | 54.94 54.3 | 5.35 5.7 | 10.33 8.8 | 4.74 5.4 |
| B) $C_{15}H_{10}N_2O_4$ (288.3) | 3,5-ビス-(シクロプロパンカルボニルア ミノ)安息香酸 | 77.0 | | 62.49 61.5 | 5.59 0.5 | 9.72 8.0 | |
| 73 | | | | | | | |
| A) $C_{33}H_{26}N_8O_7SNa$ · 2 H_2O (705.8) |  -CO- | 71.5 | 94.7 | 56.16 55.4 | 5.72 5.7 | 9.93 8.6 | 4.55 4.3 |
| B) $C_{17}H_{12}N_2O_4$ (316.4) | 3,5-ビス-(シクロブタンカルボニルアミ ノ)-安息香酸 | 97.0 | | 64.54 63.0 | 6.17 6.4 | 8.86 7.7 | |

全ての8種の化合物(71～73)は混合無水物法により製品した。

- 130 -

第 11 表

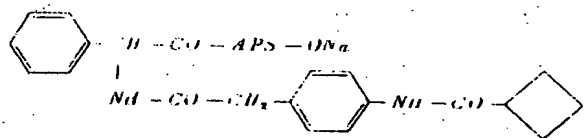


| 製造例番号 | | A | 収率 % | β -ラクタ ム含量, % | 分 析, % | | | |
|---|--|--|---------|------------------------|--------|------|-------|-------|
| A) 組成 (分子式) | | | | | 計 | 算 | 値 | 実 験 値 |
| B) 原料化合物 | | | | | C | H | N | S |
| 74 | | | | | | | | |
| A) $C_{15}H_{14}N_2O_7 \cdot 2H_2O$ (597.6) | | H-CO- | 45.4 | 100 | 50.25 | 4.72 | 11.72 | 5.87 |
| | | | | | 49.5 | 4.0 | 9.6 | 6.8 |
| B) $C_9H_5N_2O_4$ (208.2) | | 3,4-ビス-ホルミルアミノ-安息香酸 | | | 51.92 | 3.88 | 13.46 | |
| | | | 79.6 | | 50.7 | 3.8 | 12.8 | |
| 75 | | | | | | | | |
| A) $C_{21}H_{22}N_2O_7 \cdot 2H_2O$ (677.7) | |  -CO- | 71.8 | 100 | 54.94 | 5.35 | 9.33 | 4.74 |
| | | | | | 54.1 | 5.4 | 9.5 | 5.2 |
| B) $C_{15}H_{18}N_2O_4$ (288.3) | | 3,4-ビス-(シクロプロパンカルボニル アミノ)-安息香酸 | | | 62.49 | 5.59 | 9.72 | |
| | | | 41.4 | | 61.1 | 5.7 | 10.1 | |

2 例の化合物 (74 及び 75) は混合無水物法により製造した。

- 131 -

例 76.



A. 上記の化合物は例 2 に記載の如くして

- 5.78 g (0.0248 モル) の (4-シクロブタンカルボニルアミノフェニル)-酢酸、2.8 碱 (0.025 モル) の *N*-メチルモルホリン及び 2.4 碱 (0.025 モル) のクロルホルムエチルエステル、
- 10.4 g (0.0298 モル) のアンピシリン及び 6.68 碱 (0.0477 モル) のトリエチルアミン、

から製造した。

収率: 13.1 g (90.3%) のナトリウムソ-

α -[(4-シクロブタンカルボニルアミノフェニル)-アセトアミド]-ベンジルペニシリン

$C_{28}H_{31}N_4O_5 \cdot 2H_2O$ (622.7)

計算値: C 55.95 H 5.66 N 9.00
S 5.15

実験値: C 56.5 H 5.8 N 9.7
S 5.5

β -ラクタム含量: 87.8%

B. (4-シクロブタンカルボニルアミノフェニル)-酢酸は例 8 に記載の如くして 7.0 g (0.0464 モル) の *p*-アミノフェニル)-酢酸及び 6.6 g (0.0557 モル) のシクロブタンカルボン酸クロライドから製造した。

収率: 10.0 g (88.3%)

- 132 -

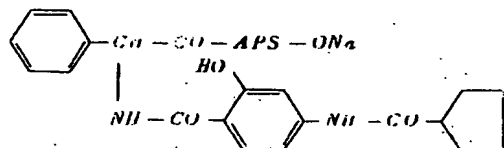
- 133 -

$C_{15}H_{15}NO_2$ (288.8)

計算値: C 66.98 H 6.48 N 8.00

実測値: C 66.5 H 6.8 N 5.7

例 77.



A. 上記の化合物は例26のものと同様にしてN-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール法〔W. ケーニツヒ及びR. ガイゲル Chem. Ber. 108, 788~798 (1970)〕により下記の成分から製造した:

1. 4.7g (0.0188モル)の4-シクロペンタンカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ安息香酸、2.69g (0.0198モル)の1-

- 134 -

β-ラクタム含量: 78.8%

大腸菌14に対する活性 2~4 U/mg

尋常変形菌1017に対する活性 8~16 U/mg

緑膿菌ウォルター (Walter) に対する活性 8~16 U/mg

英膜桿菌63に対する活性 82~64 U/mg

黄色ブドウ球菌 82~64 U/mg
1756に対する活性

B. 4-シクロペンタンカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-安息香酸は例8に記載の如くして8g (0.0879モル)の4-アミノ-2-ヒドロキシ-安息香酸(ナトリウム塩、2モルのH₂Oを含む)及び5.28g (0.0898モル)のシクロペンタンカルボン酸クロライドから製造した。

- 135 -

特開 昭49-87692(4)

ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール及び4.17

g (0.0202モル)のジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)。

2. 7.86g (0.0225モル)のアンピシリン及び5.58mg (0.0394モル)のトリエチルアミン。

収率: 8.4g (74.0%)のナトリウムD-α-(4-シクロペンタンカルボニルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-ベンジルペニシリン

$C_{28}H_{31}N_5O_7 \cdot Na \cdot 2H_2O$ (688.7)

計算値: C 54.54 H 5.52 N 8.77

S 5.08

実測値: C 54.8 H 5.8 N 9.6

S 4.8

- 135 -

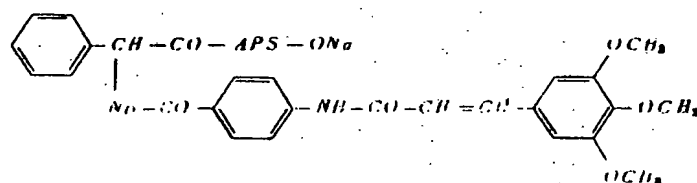
収率: 7.2g (76.8%)

$C_{15}H_{15}NO_2$ (288.8)

計算値: C 62.68 H 6.08 N 5.62

実測値: C 62.7 H 6.3 N 5.5

例 78.



A. このペニシリンは例2の如くして、

1. 5.6g (0.0157モル)の4-(8.45-トリメトキシシンナモイルアミノ)-安息香酸、1.88g (0.0168モル)のN-メチルモルホリン及び1.57g (0.0168モル)のクロロホルムから製造した。

緑膿菌 F 41 に対する活性

8 ~ 1.6 U / ml

炭膜桿菌 68 に対する活性

82 ~ 64 U / ml

黄色ブドウ球菌 188 に対する活性

< 1 U / ml

H. 4-(8,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-桂皮酸は例8の如くして5g(0.0271モル)のp-アミノ桂皮酸塩酸塩及び8,4,5-トリメトキシベンゾイルクロライドから製造した。

収率: 6.8g(70.2%)

$C_{19}H_{19}NO_6$ (357.4)

計算値: C 68.85 H 5.35 N 3.91

実測値: C 68.6 H 5.4 N 3.2

例 80.

- 142 -

[4-(p-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-ベンジルペニシリン

$C_{21}H_{20}N_2O_6S_2Na \cdot 2H_2O$ (708.7)

計算値: C 52.53 H 4.70 N 7.92

S 9.06

実測値: C 52.1 H 5.1 N 6.8

S 8.9

β-ラクタム含量: 72.9%

大腸菌 14 に対する活性

4 ~ 8 U / ml

尋常変形菌 1017 に対する活性

128 ~ 256 U / ml

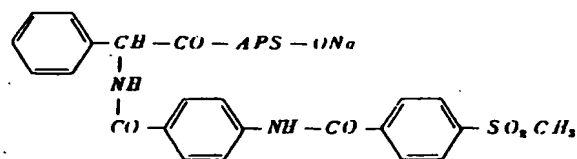
緑膿菌 F 41 に対する活性

82 ~ 64 U / ml

炭膜桿菌 68 に対する活性

82 ~ 64 U / ml

- 144 -



A. 上記の化合物は例2に記載の如くして

1. 8.6g(0.0118モル)の4-(p-メチルスルホニル-ベンゾイルアミノ)-安息香酸、1.4g(0.0125モル)のN-メチルモルホリン及び1.2g(0.0125モル)のクロル磺酸エチルエステル、

3. 4.75g(0.0136モル)のアンピシリン及び8.05g(0.0218モル)のトリエチルアミン、

から製造した。

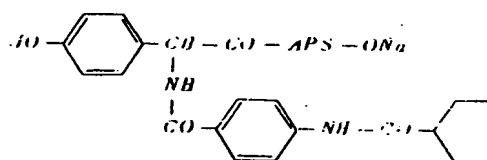
収率: 5.6g(70%)のナトリウムD-α-

- 143 -

黄色ブドウ球菌 188 に対する活性

< 1 U / ml

例 81.



A. 上記の化合物は例1に記載の如くして7.0g

(0.0168モル)のヒドロキシアンピシリン

[D-6-(α-アミノ-p-ヒドロキシフェニルアセチルアミノ)-ペニシリン]及び5.5g

(0.0219モル)の4-シクロペンタンカルニルアミノ-ベンゾイルクロライド(実施例7C

参照)から製造した。

収率: 5.9g(51.8%)のナトリウムD-α-

- 145 -

—〔4-ジクロベンタンカルボニルアミノ—ベン
ゾイルアミノ〕—(p-ヒドロキシベンジル)—
ペニシリン

$C_{29}H_{27}N_5O_7 \cdot 5Na \cdot 8H_2O$ (656.7)

計算値: C 58.04 H 5.68 N 8.58

S 4.89

実測値: C 52.8 H 5.8 N 8.4

S 6.6

β -ラクタム含量: 79.6%

大腸菌14に対する
活性

4~8 U/mg

尋常変形菌1017
に対する活性

> 256 U/mg

緑膿菌F41に対
する活性

88~64 U/mg

黄旗桿菌68に対
する活性

128~256 U/mg

— 146 —

アリールスルフェニル基であり、

R_1 は水素、低級アルキル、ハロ—

(低級アルキル)、炭素数が11まで

のシクロアルキルもしくはシクロアル

ケニル基、炭素数が8までのビシクロ

アルキルもしくはビシクロアルケニル

基、少なくとも1個の置換基を有する

アリール基、又はアジドアリール、ア

ジドアルキル、アミノ、シンナモイル、

p-アミノフェニルもしくは置換環式

基であり、

R_2 は低級アルキルアミノ、アリール

アミノ又は(置換アリール)—アミノ

基である)。

H は —S— 結合又は基— CH_2 —、— $S-CH_2$ —、

— 148 —

特開 昭49—87692(44)

黄色ブドウ球菌、

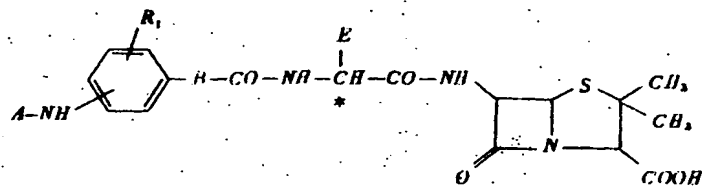
188に対する

活性

< 1 U/mg

本発明の実施態様並びに関連事項を以下に記す。

1. 一般式



I.

式中、 R_1 は水素、ハロゲン、低級アル

キル、ヒドロキシ、—NH—A 又はニト

ロ基であり、

A は基 R_2 、又は $R_3-C(=O)-$ 、又は $R_4-C(=O)-$

であり、

(ここで R_2 は水素、低級アルキル又は

— 147 —

— $CH=CH-$ 又は — $CO-NH-CH_2-$ であ

り、

E はフェニル基又はヒドロキシ—、アジ

ド—、低級アルキル—、低級アルコキシ

—、低級アルキルチオ—もしくは塩素—

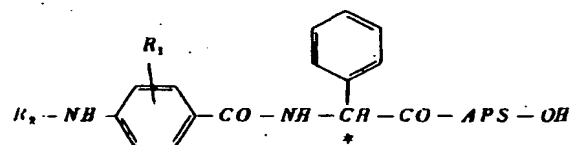
置換フェニル、又はチニール基であり、

そして

C* は不斉炭素原子である、

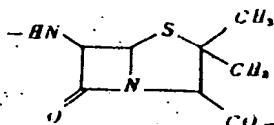
のペニシリン及びそれらの塩類である化合物。

2. 一般式



— 149 —

式中、 $-APS-$ は式



のアミノペニシラン酸残基であり、そして

て

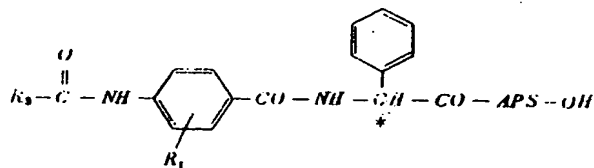
R_1 は水素、ニトロ又はハロゲン基であり、

り、

R_2 は水素、低級アルキル又はアリール
スルフェニル基である、

の上記1に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

3 一般式



- 150 -

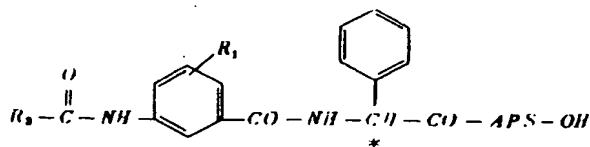
R_1 は低級アルキルアミノ、アリールア

ミノ又は(置換アリール)-アミノ基で

ある、

の上記1に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

5. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記2の定義のとおり

であり、

R_1 は水素又はハロゲン基であり、そして

て

R_2 は水素、低級アルキル又はシクロアル

- 152 -

特開 昭49-87692(45)

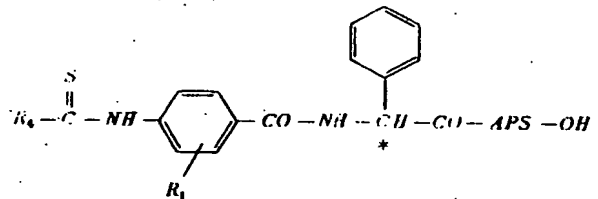
式中、 $-APS-$ は上記2の定義のとおり

であり、そして

R_1 は上記1の定義のとおりである、

の上記1に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

4. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記2の定義のとおり

であり、そして

R_1 は水素、ニトロ又はハロゲン基であり、

り、そして

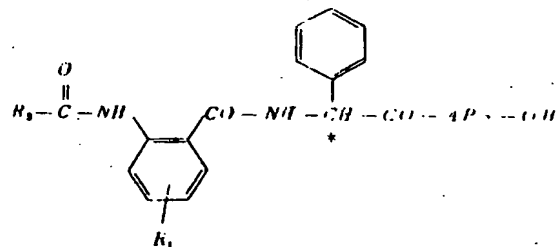
- 151 -

ルキル基、又は炭素数が11までのシク

ロアルケニル基である、

の上記1に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

6. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記2の定義のとおり

であり、そして

R_1 は水素又は低級アルキル基、又は炭

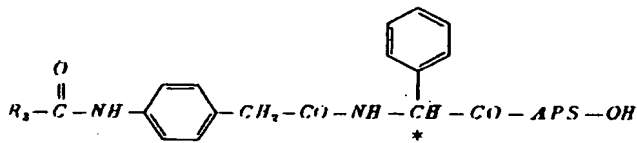
素数が11までのシクロアルキルもしくは

シクロアルケニル基である、

- 153 -

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類、

7. 一般式



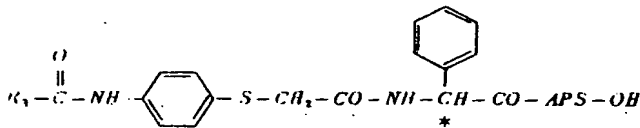
式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

であり、そして

R_3 は上記 1 の定義のとおりである、

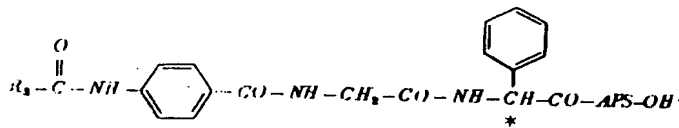
の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

8. 一般式



- 154 -

10. 一般式



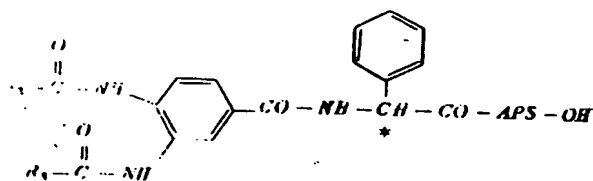
式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

であり、そして

R_3 は上記 1 の定義のとおりである、

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

11. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

- 156 -

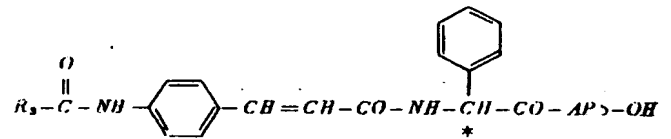
式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

であり、そして

R_3 は上記 1 の定義のとおりである、

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

9. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

であり、そして

R_3 は上記 1 の定義のとおりである、

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

- 155 -

りであり、そして

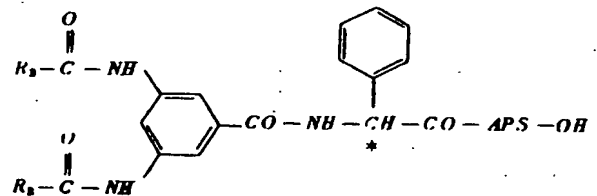
R_3 は水素又は低級アルキル基、又は炭

素数が 11 までのシクロアルキルもしくは

はシクロアルケニル基である、

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に
許容可能な塩類。

12. 一般式



式中、 $-APS-$ は上記 2 の定義のとおり

であり、そして

R_3 は水素又は低級アルキル基、又は炭

素数が 11 までのシクロアルキルもしくは

- 157 -

はシクロアルケニル基である、

の上記 1 に従うペニシリン及びそれらの医薬的に許容可能な塩類。

1 8. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-シクロプロパンカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ})$ -ベンジルペニシリン。

1 4. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-シクロペンタンカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ})$ -ベンジルペニシリン。

1 5. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-シクロペンタンカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ})$ -ベンジルペニシリン。

1 6. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-シクロヘプタンカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ})$ -ベンジルペニシリン。

- 158 -

ルホニルベンゾイル-アミノ-ベンゾイルアミノ))
-ベンジルペニシリン。

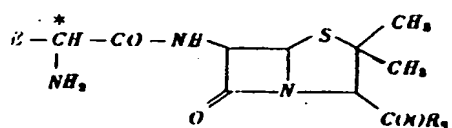
2 3. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-シクロペンタンカルボニル-アミノ-ベンゾイルアミノ})$ -(p -ヒドロキシベンゾイル)-ペニシリン。

2 4. 特に例 1~7 9 のいずれかに記されているが上記 1 3~2 0 のいずれかに記されていない、

上記 1 に従う化合物、

2 5. 特に例 8 0 及び 8 1 に記されている、上記 1 に従う化合物。

2 6. 一般式



- 160 -

特開 昭49-87692(47)

1 7. ナトリウム $D-\alpha-(4-(4\text{-シクロヘプテン-1-カルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ}))$ -ベンジルペニシリン。

1 8. ナトリウム $D-\alpha-(4-(3,4,5\text{-トリメトキシベンゾイルアミノ-ベンゾイルアミノ}))$ -ベンジルペニシリン。

1 9. ナトリウム $D-\alpha-(4-(4\text{-アミノベンゾイルアミノ-ベンゾイルアミノ}))$ -ベンジルペニシリン。

2 0. ナトリウム $D-\alpha-(4\text{-ホルミルアミノ-ベンゾイルアミノ})$ -ベンジルペニシリン。

2 1. ナトリウム $D-\alpha-(4-(3,4,5\text{-トリメトキシベンゾイルアミノ-シナモイル-アミノ}))$ -ベンジルペニシリン。

2 2. ナトリウム $D-\alpha-(4-(p\text{-メチルス$

- 159 -

式中、 E はフェニル基又はヒドロキシ、アジド、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオもしくは塩素-置換フェニル、又はテニール基であり、

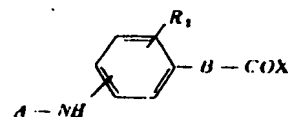
C^* は不斉炭素原子であり、そして

R_9 は水素、トリメチルアンモニウム又

はナトリウム原子もしくは分子である、

のアンピシリン誘導体を、 $-20^{\circ}\sim+50^{\circ}\text{C}$ の温度において希釈剤中でそして塩基の存在下で

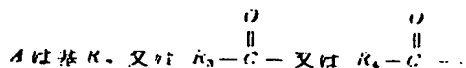
一般式



式中、 R_1 は水素、ハロゲン、低級アル

- 161 -

キル、ヒドロキシ、 $-Nd-A$ 又はニトロ基であり、



であり、

[ここで R_1 は水素、低級アルキル又はアリールスルツエニル基であり、

R_2 は水素、低級アルキル、ハロー

(低級アルキル)、炭素数が11まで

のシクロアルキルもしくはシクロアル

ケニル基、炭素数が8までのビシクロ

アルキルもしくはビシクロアルケニル

基、少なくとも1個の置換基を有する

アリール基、又はアジドアリール、ア

リール、アミン、シナモイル

- 162 -

基中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び C^* は上記の

意味を有する

りベニシリン及びそれらの塩の製造方法。

27. 反応を $-15 \sim +20^\circ\text{C}$ で実施する、上記26に従う方法。

28. 塩基が第3級有機塩基である、上記26又は27に従う方法。

29. X がアシルオキシ又はハロゲン又は活性化されたエステル基である上記26、27又は28に従う方法。

30. X がアシルオキシ又は活性化されたエステル基であり、そして一般式IIのベニシリンを10~30%のモル過剰で使用する、上記29に従う方法。

31. X がハロゲン基であり、そして一般式IIの化

- 164 -

合物を10~20モル%過剰で使用する、上記

29に従う方法。

R_1 は低級アルキルアミノ、アリール

アミノ又は(低級アリール)-アミノ

基である]、

R_2 は一重結合又は $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、

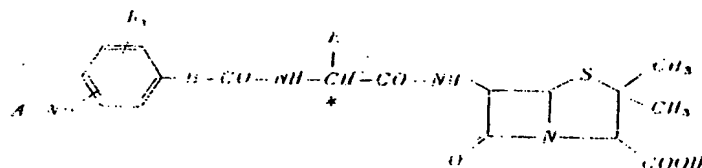
$-CH=CH-$ もしくは $-CO-Nd-CH_2-$

であり、そして

X は反応性基である、

の化合物と反応させることを特徴とする、

一般式



- 163 -

合物を10~20モル%過剰で使用する、上記

29に従う方法。

32. X が反応性の基である一般式IIIの化合物を

X がヒドロキシル基である一般式IIIのアシル化芳

香族アミノカルボン酸とカルボキシル基のところ

で、無水溶液中で約1モル当量の第8級有機塩基

の存在下で $-60 \sim +80^\circ\text{C}$ において反応させ、

X が反応性の基である一般式IIIの化合物を一般式

IIのアニピリン誘導体との反応前に分離しない

ような予備製造段階も包含している、上記26~

31のいずれかに従う方法。

33. 実質的に例1~79のいずれかに記されて

いる如き、上記1に従う化合物の製造方法。

34. 実質的に例80に記されている如き、上記

1に従う化合物の製造方法。

- 165 -

3.5. 上記2.6～3.8のいずれかに従う方法により製造された、上記1に従う化合物。

3.6. 上記3.4に従う方法により製造された、上記1に従う化合物。

3.7. 活性成分として上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う化合物を固体もしくは液化された固体の希釈剤と混合して又は表面活性剤が存在する場合を除いて200より少ない分子量の溶媒以外の液体の希釈剤と混合して含有する医薬組成物。

3.8. 活性成分として上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う化合物を殺菌又は等張水溶液の形状で含有する医薬組成物。

3.9. 0.5～9.5重量%の活性成分を含有する、上記3.7又は3.8に従う医薬組成物。

4.0. 活性化合物が上記2.5又は3.6に従う化合

- 166 -

4.6. 人間及び人間以外の動物に上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う活性化合物を単独で又は上記4.2～4.4のいずれかに従う医薬製剤の形で投与することからなる、人間及び人間以外の動物の細菌感染を予防・治療する方法。

4.7. 活性化合物を経口的又は非経口的に投与する、細菌感染を予防・治療するための上記4.6に従う方法。

4.8. 活性化合物が上記2.5又は3.6に従う化合物である、上記4.6又は4.7に従う方法。

4.9. 実質的に明細書中に記されている如き、上記4.6に従う方法。

5.0. 動物用飼料及び上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う化合物からなる、薬剤含有飼料。

5.1. 動物用飼料及び上記2.5又は3.6に従う化

合物である、上記3.7又は3.8のいずれかに従う医薬組成物。

4.1. 実質的に明細書中に記されている如き上記3.7のいずれかに従う医薬組成物。

4.2. 上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う化合物を単独で又は希釈剤と混合して含有する投与量単位形の医薬製剤。

4.3. 上記1～2.4及び3.5のいずれかに従う化合物を単独で又は希釈剤と混合して含有する、錠剤、丸薬、糖衣丸、カプセル、アンプル又は坐薬の形状の医薬製剤。

4.4. 活性化合物が上記2.5又は3.6に従う化合物である、上記4.2又は4.3に従う医薬製剤。

4.5. 実質的に明細書中に記されている如き投与量単位形の医薬製剤。

- 167 -

合物からなる薬剤含有飼料。

特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 小田島 平 吉

5. 添付書類の目録

| | |
|--------------------|----------------|
| 明 細 書 | 1 通 |
| 図 面 | 1 通 |
| 委任状及びその訳文 | 各 1 通 |
| 譲渡証書及びその訳文 | 各 1 通 |
| 国籍及び法人証明書並びにこれらの訳文 | 各 1 通 |
| 優先権証明書及びその訳文 | 各 通 |

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住 所 ドイツ フツヘルグール・ノールゲストラッセ

氏 名 ハール・フ・ノールゲストラー

住 所

氏 名

住 所

氏 名

住 所

氏 名

(2) 特 許 出 願 人

住 所

名 称

(氏名)

代表者

国 籍

(3) 代 理 人

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日 本 自 転 車 会 館

氏 名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.